

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Molekulare Diagnostik

Direktor: Prof. Dr. H. Renz

Differenzierung verschiedener Lungenmorphologien in einem experimentellen Maus-  
Asthmamodell mittels automatischer Bildanalyse

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Selcuk Osman Inan  
aus Oberhausen

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 14.10.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. H. Renz

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. B. Schmeck

Gewidmet meiner Familie

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Asthma Bronchiale	2
1.2 Wirkung von Methacholin	5
1.3 Bildgebende Verfahren	5
1.3.1 Computertomographie	5
1.3.2 Volumen Computertomographie	9
1.4 Segmentierungsverfahren der Lunge	11
1.4.1 Pixelbasierte Segmentierungsverfahren	11
1.4.2 Kantenorientierte Segmentierungsverfahren	13
1.4.3 Regionenorientierte Segmentierungsverfahren	14
1.4.4 Hybride Segmentierungsverfahren	15
1.5 Computergestützte Diagnose/Detektion	18
1.6 Klassifizierungsmethoden	20
1.6.1 Nächste-Nachbarn-Klassifikation	20
1.6.2 Künstliche neuronale Netze	22
1.6.3 Support-Vector-Maschinen	23
1.6.4 Fraktale Dimension	24
1.7 Hypothese für diese Arbeit	25
1.8 Zielsetzung der Arbeit	26
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>27</b>
2.1 Mausmodell der akuten allergischen Atemwegsentzündung	27
2.2 Vorbereitung der Mäuse für die radiologische Untersuchung	27
2.3 Evaluierung des Asthma-Modells	28
2.4 Radiologische Untersuchung	29
2.5 Bildrekonstruktion und visuelle Charakterisierung	30
2.6 Lungensegmentierung und visuelle Lungencharakterisierung	30
2.7 Definition des Volumens	32

2.8	Definition der Masse	33
2.9	Definition der Dichte	35
2.10	Statistik	35
2.11	Definition des Mittelwertes	37
2.12	Definition der Standardabweichung	38
2.13	Spannweite	39
2.14	Definition Kolmogorov-Smirnov-Test	39
2.15	Levene Test	40
2.16	t-Test für abhängige Stichproben	40
2.17	t-Test unabhängige Stichproben	40
2.18	Ein- und Zweiseitige t-Tests	41
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
3.1	Visuelle Auswertung der VCT-Bilder an der AW	43
3.2	Beschreibung der Volumetrie	45
3.3	Beschreibung des Masse Diagrammes	47
3.4	Beschreibung des Dichte Diagrammes	48
3.5	Ergebnis des KS-Tests	48
3.6	Ergebnis des Levene-Tests	49
3.7	Ergebnis der t-Tests und Vergleich der Mittelwerte	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1	Visuelle Auswertung der VCT-Bilder an der AW	53
4.2	Visuelle Beschreibung und Untersuchung der Gruppenunterschiede anhand der Parameter Volumen, Masse und Dichte	54
4.2.1	Volumen	54
4.2.2	Masse	55
4.2.3	Dichte	56
4.3	Vergleich fraktale Charakterisierung vs. Dichtebestimmung	56

4.4	Beurteilung der IDL-Software	58
4.5	Beurteilung der Gruppengröße der Versuchstiere	58
4.6	Bedeutung der Ergebnisse und Anwendungsfelder	59
4.7	Ausblick	59
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Summary</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b>	<b>80</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>81</b>

### 1. Einleitung

In der Fachdisziplin der Radiologie und der modernen Medizin insgesamt spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle. Mit der Weiterentwicklung von Bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren haben sich neue und genauere Diagnosen ermöglicht. Einer der am häufigsten radiologisch untersuchten Regionen stellt der Thorax dar. Laut des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) betrug dieser Anteil 11 % (Bundesamt für Strahlenschutz 2010). Ein stetiger Trend der letzten Jahre geht zu immer häufigeren radiologischen Untersuchungen (Bundesamt für Strahlenschutz 2010). Dies führt dazu, dass Radiologen täglich eine immer größer werdende Anzahl an Bildmaterial bearbeiten müssen. Um diese Auswertung effizienter und objektiver zu machen, wurden softwarebasierte Systeme entwickelt die in den Bildern nach pathologischen Veränderungen suchen und diese anzeigen (Huo et al. 1998, Freer & Ulisse 2001, Suzuki et al. 2005, Lee et al. 2012, Wang et al. 2013). Die Bildakquisition beträgt meistens nur wenige Sekunden bis Minuten. Die anschließende Bildrekonstruktion und der Transfer zur Aufbereitung und Analyse an eine Workstation liegen ebenfalls im selben Zeitrahmen. Die Schritte der Auswertung, Klassifikation, Evaluation und Vermessungen der gewonnen Daten beanspruchen am meisten Arbeitszeit bei manueller Durchführung. Aufgrund der stetig steigenden Anzahl von radiologischen Untersuchungen, werden automatisierte Bildauswertungssysteme die auf exakt definierten numerischen Algorithmen basieren, in Zukunft immer wichtiger für die radiologische Diagnostik. Diese Softwaresysteme haben den Vorteil, dass sie reproduzierbare und benutzerunabhängige Ergebnisse liefern, die keiner subjektiven Beurteilung unterliegen.

Für ein besseres Verständnis dieser Arbeit werden im folgenden Abschnitt detaillierte Beschreibungen zu den Begriffen: Asthma Bronchiale, Methacholin, Bildgebende Verfahren, Segmentierungs- und Klassifizierungs-Verfahren sowie Computergestützte Diagnose/Detektion, gegeben.

### 1.1 Asthma Bronchiale

Asthma Bronchiale ist eine sehr häufige chronisch-entzündliche Atemwegserkrankung, die mit einer Häufigkeit von ca. 5 % bei Erwachsenen und etwa 10 % der Kinder in der Bundesrepublik Deutschland auftritt (Herlod 2013). Die Sterberate liegt bei ca. 0,5 – 3/100.000 Einwohnern und ist somit relativ niedrig, jedoch aus noch nicht bekanntem Grund mit steigender Tendenz in den letzten Jahren. Laut dem Aktionsplan gegen chronische Atemwegserkrankungen der Weltgesundheitsorganisation WHO (World Health Organization), leiden weltweit ca. 300 Millionen Menschen an Asthma Bronchiale (WHO 2008). Bei dieser Erkrankung tritt eine anfallsweise Atemnot mit einer Engstellung, auch Obstruktion genannt, der unteren Atemwege auf. Diese Obstruktion führt dazu, dass sich der Widerstand in den Atemwegen erhöht, da der Querschnitt der luftführenden, unteren Atemwege drastisch abnimmt. Es ist damit nur noch sehr eingeschränkt möglich, das eingeatmete Volumen wieder auszuatmen. In dieser Phase tritt das typische Giemen auf, ein Pfeifen, das aufgrund des Ausatmens gegen einen großen Widerstand entsteht. Um diesen erhöhten Widerstand zu überwinden sieht man Asthmastiker typischerweise aufrecht sitzend mit aufgestützten Armen wodurch sie versuchen die Atemhilfsmuskulatur zu mobilisieren. Dieses Verhalten wird auch als „Kutschersitz“ bezeichnet. Während eines längeren, unbehandelten Anfalls kommt es zur Erschöpfung und einem Abfall der Herzfrequenz, was auf eine Unterversorgung mit Sauerstoff und die Unfähigkeit des Abatmens von CO<sub>2</sub> zurückzuführen ist. Wird diese Situation nicht durchbrochen, trübt der Patient ein und muss sofort beatmet werden. Das Asthma Bronchiale wird in zwei Gruppen unterteilt, in das extrinsische, beziehungsweise allergische Asthma sowie in das intrinsische, beziehungsweise nicht-allergische Asthma. Die häufigste Form ist, mit etwa 90 %, das allergische Asthma Bronchiale welches sich schon häufig im Kindesalter entwickelt und meist auf einer genetischen Prädisposition basiert. Diese Gruppe tritt gehäuft mit Heuschnupfen oder atopischem Exem auf (Renz-Polster & Krautzig 2008). Es gibt eine Reihe an Allergenen die häufig zu Asthmaanfällen führen. Darunter fallen die hauptsächlich abhängig von ihrer Blütezeit vorkommenden Pflanzenpollen, die fast in jedem Haushalt vorkommenden Hausstaubmilben, verschiedene Haustiere, bestimmte Nahrungsmittel und einer Menge anderen Faktoren. Auch Reize wie kalte Luft, Rauch von Zigaretten sowie körperliche Anstrengung können zu Anfällen führen. Das nicht-allergische Asthma wird durch Um-



weltfaktoren ausgelöst. Hierzu zählen wie der oben genannte Zigarettenrauch aber auch Duftmittel wie Parfüm. Eine häufige Ursache ist die Infektion mit Viren die ebenfalls zu Asthmasymptomen führen können. Die Obstruktion der unteren Atemwege kommt aufgrund einer entzündungsbedingten Schwellung, einer krankhaft erhöhten Schleimproduktion und schlussendlich einer Engstellung der Muskulatur in den Atemwegen zustande (Renz-Polster & Krautzig 2008). Diese Muskulatur in den Atemwegen ist bei den meisten Asthmatikern überempfindlich und reagiert, bei für gesunde Menschen banalen Reizen wie kalter Luft, über und stellt sich sofort eng. Diese sogenannte „Bronchiale Hyperreagibilität“ wird zur Diagnose des Asthma Bronchiale genutzt und mit Medikamenten die eine Obstruktion der Muskulatur in den Atemwegen herbeiführen getestet. Methacholin oder Histamin sind mögliche Medikamente, um einen Asthmaanfall künstlich zu provozieren. Hierbei wird die Obstruktion mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik objektiviert. Die Engstellung der unteren Atemwege ist im Gegensatz zu der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, im englischen „chronic obstructive pulmonary disease“) reversibel und ist damit eines der Hauptkriterien zur Unterscheidung dieser beiden häufigen Lungenkrankheiten. Bei der Differentialdiagnose COPD handelt es sich, wie der Name sagt, um eine chronische Erkrankung, die mit einer Prävalenz von ca. 13 % in der Bundesrepublik Deutschland auf und ist weltweit die viert-häufigste Todesursache (Herold 2013). Die WHO schätzt im Jahr 2008 die Anzahl der COPD-Erkrankten auf ca. 210 Millionen (WHO 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein künstlicher Asthmaanfall mit Methacholin bei Mäusen induziert. Auf der zellulären Ebene führt die Atemwegsentzündung zu „Kollagenablagerungen unter der Basalmembran sowie Schwellung und Infiltration der Bronchialwand mit Entzündungszellen“ (Renz-Polster & Krautzig 2008). Daraus folgt eine Erhöhung von Th<sub>2</sub>-Zellen, welches wiederum zum Anstieg von Interleukin-4, Interleukin-5 und IgE zu Folge hat. Eine unbehandelte chronische Entzündung und die damit verbundene Kollagenablagerung führen langfristig dazu, dass sich die Schleimhaut verändert, diesen Umbauprozess nennt man im Englischen „Remodeling“. Dies bedeutet, dass „aus der primär gut reversiblen Atemwegsobstruktion eine zunehmende therapierefraktäre, irreversible Obstruktion“ entsteht (Virchow et al. 2005). Neusten Erkenntnissen zu Folge, hängt der Grad des Umbauprozesses von der Häufigkeit der Bronchokonstriktionen ab und weniger von der Entzündungsreaktion (Grainge et al.

2011). Dieser Fakt spielt eine Rolle in der längerfristigen Therapie von Asthma Bronchiale Patienten.

Die Therapie des Asthma Bronchiale richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Dazu wird nach einem Stufenplan (vgl. Abb. 1), der die Krankheit von Stufe eins (leicht) bis Stufe vier (schwer) einteilt, entschieden, welche Medikation zu erfolgen hat. Zur Anwendung kommen hauptsächlich zwei Medikamentengruppen bestehend aus  $\beta_2$ -Sympathomimetika und Glukokortikoide.  $\beta_2$ -Sympathomimetika sind Medikamente, die an die  $\beta_2$ -Rezeptoren in der Muskulatur der Lunge binden und dazu führen, dass diese sich entspannt und der Durchmesser der kleinen Atemwege sich wieder erweitert. Glukokortikoide gehören zu den Kortikosteroiden und sind somit eine Klasse der Steroidhormone. Die Wirkung besteht darin, eine Unterdrückung der Entzündungsreaktion hervorzurufen. Es hat jedoch auch eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem und so kann es bei unzureichender Mundhygiene zu Pilzinfektionen kommen. Trotz inhalativer Einnahme von Glukokortikoiden kommt es auch zu einer geringen systemischen Wirkung, was langfristig dazu führt, dass sich eine Osteoporose ausbilden kann. Primäres Ziel der Therapie sollte sein, dass eine wirksame medikamentöse Behandlung angestrebt wird, da mit einer optimierten Therapie eine normale Lungenfunktion erhalten bleiben kann.

Stufe	$\beta_2$ -Sympathomimetika	Glukokortikoid	Zusätzlich
1	schnell wirksames	Wird nicht angewendet	-
2	schnell wirksames bei Bedarf	niedrige Dosierung	-
3	langwirksames	niedrig – mittlere Dosierung	-
4	langwirksames	hohe Dosierung	Theophyllin oder Leukotrien-Antagonist

Abbildung 1 Therapieoption nach dem Stufenschema für die Behandlung von Asthma Bronchiale. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Renz-Polster & Krautzig 2008.

Die Prognose von Asthma Bronchiale kann als gut angesehen werden, obwohl laut Renz-Polster und Mitarbeiter der natürliche Verlauf der Krankheit unzureichend belegt ist. Er beschreibt, dass kindliches Asthma Bronchiale zu 50 % heilt, bei Erwachsenen eine Spontanremissionsrate von 20 % vorliegt und in ca. 40 % der Fälle im Alter eine Verbesserung eintritt. „Etwa 10 % entwickeln ein schweres, steroidpflichtiges Asthma“ (Renz-Polster & Krautzig 2008).

### 1.2 Wirkung von Methacholin

Methacholin ist ein Arzneimittel welches am muskarinergen Achetylcholinrezeptor als Agonist wirkt (Birnbaum & Barreiro 2007). Der muskarinerge Achetylcholinrezeptor ist ein membranständiger Rezeptor, der dem parasympathischen Nervensystem angehört (Eglen 2006). Ebenso wie der parasympathische Botenstoff Achetylcholin bindet Methacholin an den gleichen Rezeptor und hat daher den gleichen Effekt auf seine Zielzelle. Der Effekt des Botenstoffes hängt von den vorhandenen Achetylcholinrezeptoren ab (Behrends et al. 2012). Die in der Lunge exprimierten muskarinergen Achetylcholinrezeptoren der Klasse  $M_3$  reagieren bei Bindung mit den gerade genannten Botenstoffen mit einer Konstriktion (Engstellung) der Bronchienmuskulatur (Behrends et al. 2012).

### 1.3 Bildgebende Verfahren

Seit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen 1895, nahm diese neue Technologie schnell Einzug in die Medizin (Bücheler et al. 2006). Im folgenden Kapitel wird die moderne Computertomographie und die daraus abgeleitete Volumen Computertomographie erläutert.

#### 1.3.1 Computertomographie

Die Einführung in die Theorie der Computertomographie ist in den folgenden Standardwerken von Kalender, Brüning et al. und Alkadhi et al. gut beschrieben (Kalender 2000, Brüning et al. 2008, Alkadhi et al. 2011). Die folgende Darstellung stützt sich auf diese Literatur. Die Computertomographie (im folgenden CT) wurde 1969 vom Elektroingenieur Godfrey Hounsfield entwickelt und nach einer Reihe von Testuntersuchungen an Tieren wurde im Jahr 1972 das erste CT-Bild eines Menschen angefertigt (Houns-

field 1995). Hounsfield erhielt 1979 zusammen mit dem Physiker A.M Cormack den Nobelpreis der Medizin (Raju 1999). Das neue Verfahren ermöglichte erstmals die Anfertigung überlagerungsfreier Schichtaufnahmen mit guter Dichteauflösung. Dies war eine deutliche Verbesserung gegenüber der konventionellen Röntgentechnik, die bis dahin ausschließlich dreidimensionale Überlagerungsbilder darstellen konnte. Moderne CT-Geräte, wie jenes in Abbildung 3, bilden ein komplexes Gebilde aus mehreren elektronischen und mechanischen Komponenten. Die größte Einheit ist die runde Gantry, in deren Mitte sich eine Öffnung mit der Patientenliege befindet. Die Gantry beinhaltet die Hauptbestandteile die den Röntgenstrahler, Generator und Detektor umfasst. Bei der Untersuchung wird der Patient auf der beweglichen Patientenliege durch die Gantry gefahren und dabei von Röntgenstrahlen durchleuchtet. Die Liege kann sowohl vertikal als auch horizontal bewegt werden, um den Patienten optimal zu positionieren. Die CT-Bilder werden errechnet, indem die physikalischen Eigenschaften des Gewebes wie Dichte und Ordnungszahl gemessen werden. Bei dem Durchtritt des Röntgenstrahles durch das zu untersuchende Objekt wird der Strahl geschwächt. Der Grad der Schwächung wird hinter dem Untersuchungsobjekt von einem Detektor gemessen und in ein elektronisches Signal umgewandelt. Das Signal liegt anfangs in analoger Form vor und wird von einem Wandler in ein digitales Signal konvertiert. Das digitale Signal wird an einen Cluster von Computern weitergeleitet. Diese Rohdaten werden mittels eines speziellen Algorithmus bearbeitet, um die zweidimensionalen Aufnahmen in ein dreidimensionales Bild zu wandeln (Kalender 2000).

Das CT-Bild besteht aus verschiedenen Graustufen, die je nach Schwächungsgrad des Röntgenstrahles unterschiedlich hell oder dunkel dargestellt werden. Je mehr Graustufen ein Gerät abbilden kann, desto genauer wird das Bild. Die Graustufen werden der sogenannten CT-Zahl zugeordnet, und in Hounsfield-Einheiten (HE) oder international Hounsfield Units (HU) auf der Hounsfield-Skala dargestellt. Innerhalb der Hounsfield Skala wurden Wasser und Luft als zwei Fixpunkte definiert. Definitionsgemäß wurde Luft bei -1000 HU festgelegt. Es wird für Luft eine Schwächung von 0 festgesetzt, da es in der Praxis sehr schwierig ist bei der Kalibration ein Vakuum herzustellen. Wasser hat

nach der Definition einen Wert von 0 HU (Kalender 2000).

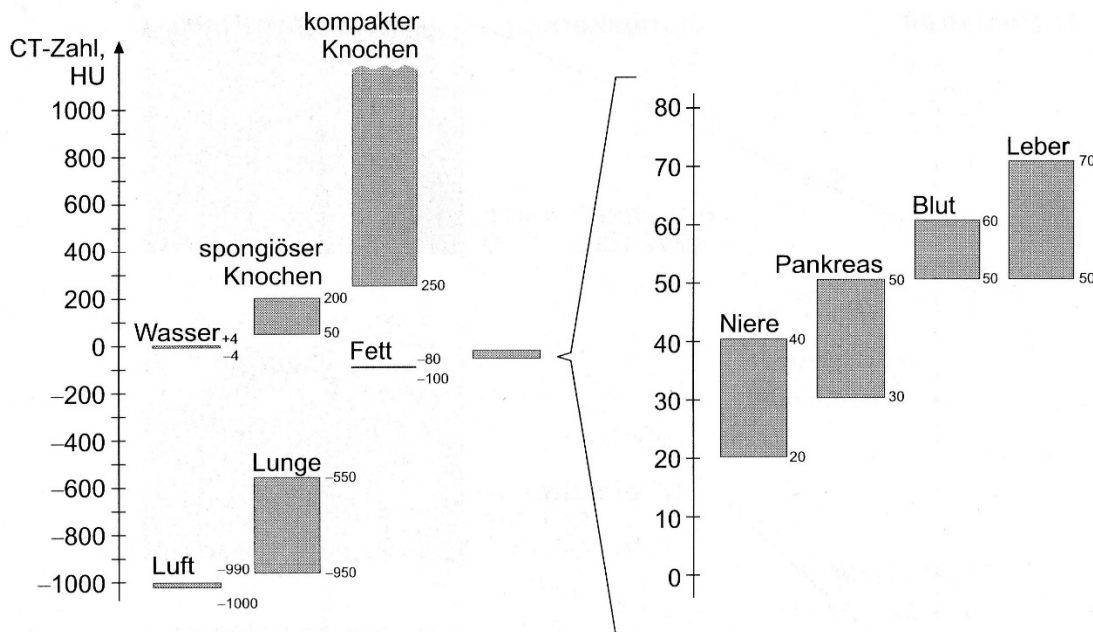


Abbildung 2 Hounsfieldskala im Überblick. Dargestellt sind typische Gewebearten mit der Zuordnung zu ihrem Hounsfieldskalenbereich. Kalender, Computertomographie, Publicis, Erlangen, 2000, S. 30. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Die Einführung der Spiral-Computertomographie in den frühen 1990er Jahren war ein fundamentaler Schritt in der Entwicklung und ständigen Verbesserung der CT-Technologie (Kalender 2000, Brüning et al. 2008). Die Spiral-CT ist ein Verfahren zur Volumenaufnahme, wobei der Patient zeitlich und räumlich entlang der Längsachse (z-Achse) abgetastet wird. Die Röntgenröhre und Detektoren sind mechanisch miteinander verbunden und bewegen sich während der Aufnahme auf einer Kreisbahn um den Patienten. Die spiralförmige Bewegung kommt dadurch zu Stande, dass sich das Emitter-Detektor-Paar in der starren Gantry kreisförmig um den Patienten dreht und die Liege dabei kontinuierlich in eine Richtung vorgeschoben wird. Dieser Vorgang wird in Abbildung 4 ersichtlich. Ab dem Zeitpunkt dieser Weiterentwicklung konnte man Volumendaten darstellen, ohne den Nachteil der vorherigen Fehl- oder Doppelregistrierungen von anatomischen Strukturen (Alkadhi et al. 2011). Diese Volumendaten konnten dann benutzt werden, um eine 3D-Rekonstruktion des aufgenommenen Objekts zu erstellen. Ein Problem der Einsicht-Spiral CTs vor 1998 war jedoch, dass die Volumenabdeckung in der Zeit, in welcher der Patient den Atem anhalten musste, zu kurz war. Mit der nächsten Generation der CT-Geräte im Jahr 1998 erschienen die ersten Mehr-

schicht-CTs. Diese konnten bei einer Gantryrotation vier Schichten aufnehmen und hatten somit eine wesentlich bessere Volumenabbildung bei optimierter Ausnutzung der Röntgenleistung. „Die gleichzeitige Erfassung von M Schichten bedeutet die M-fache Geschwindigkeitserhöhung, wenn man alle anderen Parameter wie etwa die Schichtdicke unverändert lässt“ (Brüning et al. 2008). Nach der Einführung von 8-Schicht-Geräten im Jahr 2000, wurde nochmals eine Optimierung, wie z.B. eine kürzere Untersuchungszeit erreicht. Die longitudinale Auflösung konnte jedoch nicht gesteigert werden. Der Grundstein für die heute gängigen Modelle wurde im Jahr 2004 mit der Einführung der 32-, 40- und 64-Schicht CTs gelegt. Es gibt mittlerweile Modelle, die 320 Schichten in einer Rotation erfassen können, welches eine erhebliche Weiterentwicklung gegenüber der ersten Gerätegeneration darstellt (de Denaro & Bregant 2011). Diese hatten nun den Vorteil, ebenfalls eine bessere longitudinale Auflösung zu erreichen, bei gleichzeitiger Qualitätserhaltung der räumlichen Auflösung. Laut Alkadhi et al. beträgt die räumliche Auflösung moderner CT-Geräte heute etwa 0,3-0,4 mm in allen Raumrichtungen (Alkadhi et al. 2011).



Abbildung 3 zeigt ein 128-Zeiler CT von Siemens. Quelle: Eigenes Bild.

Die CT hat ein sehr breites Anwendungsspektrum und ist deshalb fächerübergreifend für die Diagnose verschiedener Erkrankungen essentiell geworden. Viele Krankenhä-

ser verfügen heute über CT-Methoden und Universitätskliniken verfügen meistens über mehrere verschiedene CT-Geräte, die für unterschiedliche Spezialgebiete gesondert optimiert sind und in diversen eigenen Fachrichtungen der Radiologie wie der Neuroradiologie oder der Kinderradiologie für den Patienten angeboten werden.

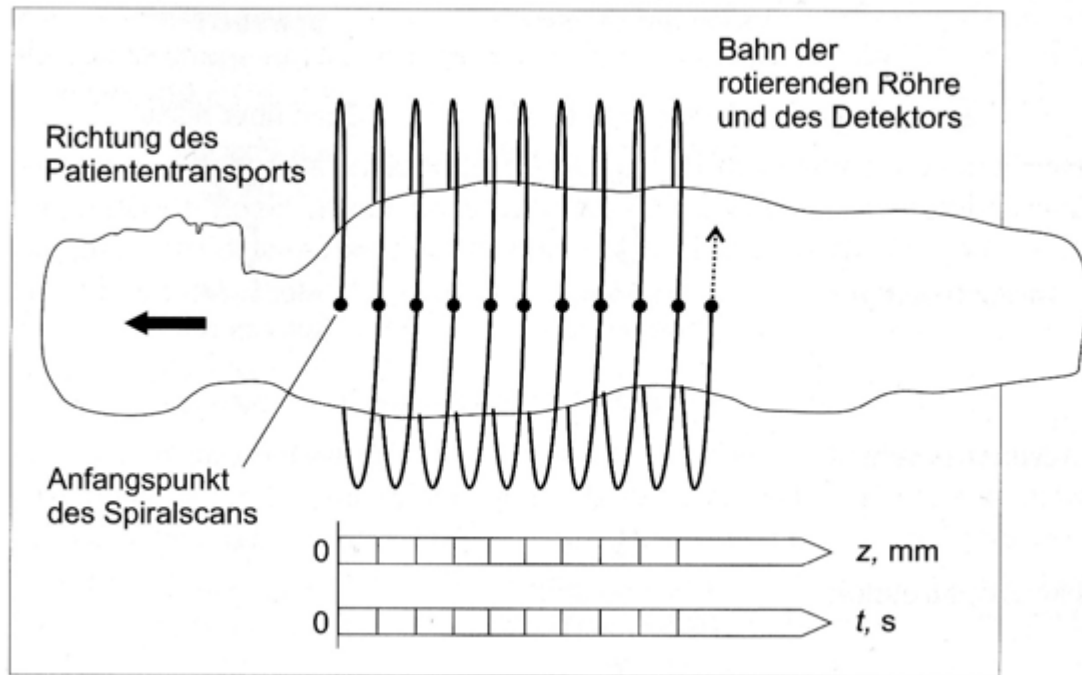


Abbildung 4 zeigt den spiralförmigen Gesamtverlauf der Gantry der durch die kreisförmige Bewegung der Gantry auf der Stelle und durch den Tischvorschub in horizontaler Richtung zustande kommt. Kalender, Computertomographie, Publicis, Erlangen, 2000, S. 69. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

### 1.3.2 Volumen Computertomographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein experimenteller flat-panel Volumen Computertomograph eXplore Locus Ultra (im folgenden VCT genannt) benutzt. Dieser Prototyp ist eine Weiterentwicklung der klassischen CTs. Das Besondere an diesem Gerät ist der sogenannte Flächendetektor. Durch diesen ging eine Veränderung der Röntgengeometrie einher, von einem vormals Fächerstrahlförmigen zu einem kegelförmigen Strahl. Durch die Variierung der Winkelgröße des Fächerstrahls kann man die Geometrie des Röntgenstrahls beeinflussen und sie in Form eines Flächenstrahls oder eines Kegelstrahls auf das zu untersuchende Objekt leiten. Die Computertomographen die einen Kegelstrahl verwenden, können im Gegensatz zu Flächenstrahl-CTs, anstatt einzelner oder mehrere Schichten ein größeres Volumen abbilden. Mit Hilfe des Feldkamp-

Algorithmus wird eine 3D-Rekonstruktion von den aufgenommenen Volumina erreicht (Feldkamp et al. 1984). Durch die Einführung der Flächendetektoren wurde eine schnelle Volumenerfassung ermöglicht. Dies hat zur Folge, dass das aufgenommene Volumen pro Rotation nicht wie bei dem CT 2 cm erfasst sondern das 10-fache, also 20 cm. Ein weiterer Fortschritt der Detektoreinheit ist die sehr hohe Anzahl von etwa 2600 Pixeln pro  $\text{cm}^2$ , aus der eine sehr hohe Auflösung ermöglicht wird. Die Volumendarstellung wird mit einer Schichtdicke von 0,1 bis 0,2 mm realisiert. Das aufgenommene Volumen besteht aus isotropen Voxeln (vgl. Abb. 16), was viele Vorteile bei der nachträglichen Bildverarbeitung im Vergleich zu konventionellen CTs bietet. Das in dieser Arbeit verwendete VCT wird in Abbildung 5 gezeigt.



Abbildung 5 zeigt den in dieser Arbeit verwendeten Volumen Computertomographen eXplore Locus Ultra der Firma GE. Quelle: Eigenes Foto.

Aufgrund der enormen Datenmenge, die bei der Akquirierung von VCT-Projektions-Bild-Daten entsteht, wird eine ausreichend schnelle Datenverbindung zwischen dem Gerät und einem externen Speichermedium benötigt. Dieses große Datenvolumen führt dazu, dass ein leistungsstarker Computer-Cluster benötigt wird, um die Rohdaten in 3D-Datensätze zu rekonstruieren. Dieser Prototyp wurde bei verschiedenen vorangegangenen Projekten in der Literatur bereits ausführlich von Verhoff, Harth, Obert und Schul-



te-Geers beschrieben (Verhoff et al. 2008, Harth et al. 2009, Obert et al. 2010, Schulte-Geers et al. 2011).

### 1.4 Segmentierungsverfahren der Lunge

Um eine bestimmte Region in radiologischen Bildern mittels Softwareprogrammen zu beurteilen, muss man diese gezielt auswählen und von den umliegenden Strukturen isoliert darstellen. In der vorliegenden Arbeit wurden Mäuselungen untersucht, die mittels einer halbautomatischen Softwareroutine erkannt und bestimmt wurden. Laut Ukil und Mitarbeitern können Segmentierungsverfahren manuell, computerassistent oder komplett automatisiert durchgeführt werden (Ukil & Reinhardt 2005). Den Vorgang der Zuordnung eines Bildpunktes zu einer Zielstruktur nennt man Segmentierung. Ziel der Segmentierung in diesem Fall ist die Erkennung der Lungengrenzen, um eine Aussage über die Veränderungen dieses Organs treffen zu können. Wenn ein Bildpunkt der gesuchten Struktur angehört, bekommt er durch die Software den Wert Eins, wenn dies nicht der Fall den Wert Null zugeordnet (Jähne 2012). Das so entstandene Bild nennt man Binärbild, welches im nächsten Schritt, z.B. mittels automatisierter Analysesoftware wie Computergestützter-Diagnose (CAD) weiterverarbeitet werden kann. Die Segmentierung kann man mit verschiedenen Ansätzen realisieren, die auf unterschiedlichen mathematischen Methoden beruhen. Im Folgenden wird ein Überblick dieser Verfahren gegeben.

#### 1.4.1 Pixelbasierte Segmentierungsverfahren

Pixelbasierte Segmentierungsverfahren sind Methoden, welche anhand von Grauwerten der Pixel die Zugehörigkeit zu einzelnen Objekten in einem Bild festlegen, sie analysieren jedoch nicht die Umgebung des einzelnen Pixels (Kramme 2011). Ein Pixel ist ein Bildpunkt, der in einer Rastergrafik einem Farb- bzw. Grauwert angehört. Das Schwellwert-Verfahren (im englischen thresholding) ist die älteste, einfachste und immer noch am weitesten verbreitete Methode dieser pixelbasierten Segmentierung (Sonka et al. 2008, Jähne 2012). Das statische Schwellwert-Verfahren eignet sich besonders gut für die Radiologie, da Bilder wie z.B. die der CT aus verschiedenen vielen Grauwertabstufungen, abhängig von den bekannten HU-Werten des Gewebes, bestehen (Kramme 2011). Der Schwellwert wird anhand der HU-Werte der zu untersuchenden Region fest-

gelegt. Somit kann abhängig von dem zu untersuchenden Zielgewebe, welches einer bestimmten HU-Wertregion angehört, festgelegt werden, ab welcher Schwelle die Werte nicht mehr in die Untersuchung eingehen. In dem Beispiel der Lungensegmentation liegen die HU-Werte in einem stark negativen Bereich zwischen etwa -550 bis -950 HU, während Knochen und Weichteile in wesentlich positiveren Bereichen zwischen 0 bis über +1000 HU liegen (Kalender 2000). Diesen Umstand nutzt man in der Schwellwert Methode aus und definiert den zu untersuchenden HU-Werte Bereich so, dass die Werte über dieser Schwelle eliminiert werden (Goris et al. 2003). Der Vorteil dieses pixelbasierten Verfahrens ist, dass es eine einfache Methode zur Segmentation darstellt und somit auch kosteneffizient ist. Nach der in Abbildung 6 gezeigten Vergleichsoperation bestimmt die Software, welche Pixel anhand des vorgegebenen Schwellwertes ein- oder ausgeschlossen werden.

$$T_{(\text{global})} = 1 \text{ falls } g \geq t$$

$$T_{(\text{global})} = 0 \text{ falls } g < t$$

Abbildung 6 Vergleichsoperationen mit der nach dem Schwellwert-Verfahren die Zugehörigkeit eines Pixels bestimmt wird. Grauwert  $g$ ; Schwellwert  $t$  ( $t$  für threshold aus dem englischen).

Ein großes Problem bei der pixelbasierten Segmentierung ist, dass es oft zu nicht zusammenhängenden Segmenten kommt (Kramme 2011). Aus diesem Grund benötigt dieses Verfahren einen weiteren Schritt der Nachbearbeitung, um ein gutes Ergebnis zu erhalten. Ein vielfach angewandtes Verfahren zur Schließung der Löcher ist das „morphologische closing“, begründet von Pierre Soille (Soille 1998). Des Weiteren kann es, aufgrund von ungleichmäßiger Beleuchtung oder Artefakten innerhalb des Bildes, zu Problemen in der Segmentierung kommen. In diesem Fall muss die Ursache in einem Vorbearbeitungsschritt behoben werden.

In der Literatur sind viele erfolgreiche Segmentierungen auf der Basis von Schwellwert-Algorithmen ausgeführt. So beschrieben Messay und Mitarbeiter ein Computergestütztes Detektionsprogramm, welches vollautomatisch, mittels Schwellwert-Verfahren und morphologischen Operationen, erfolgreich Lungenrundherde in CT-Bildern detektierten (Messay et al. 2010). Leader und Mitarbeiter entwickelten und evaluierten ebenfalls ein auf Schwellwerten basiertes Verfahren der Lungensegmentation (Leader et al. 2003). Darüber hinaus hat das Fraunhofer Institut für Bildgestützte Medizin ein, unter anderem auch auf Schwellwert-Algorithmen gestütztes Computergestütztes Detektions-

programm, MeVisPULMO<sup>3D</sup>, entwickelt und erfolgreich an über 150 Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen getestet (Kuhnigk et al. 2005).

### 1.4.2 Kantenorientierte Segmentierungsverfahren

Im Gegensatz zu den pixelbasierten Segmentierungsverfahren, basiert der Grundsatz der kantenorientierten Segmentierungsverfahren darauf, ein Objekt anhand ihrer Kanten zu erfassen. Dieser Umstand führt dazu, dass rein kantenorientierte Segmentierungsverfahren nur in Situationen eingesetzt werden können, in denen die Umrisse eines Objektes auch klar darstellbar sind. Die Randkonturen eines Objektes werden mit der Hilfe von Kantendetektions- und Kantenverfolgungsalgorithmen gesucht und erfasst. Diese Algorithmen suchen nach einem lokalen Maximum der Grauwertdifferenzen und verfolgen dieses anschließend entlang der Objektkante (Jähne 2012). Der Sobel-Operator ist ein solcher häufig eingesetzter Kantendetektions-Filter (Sonka et al. 2007).

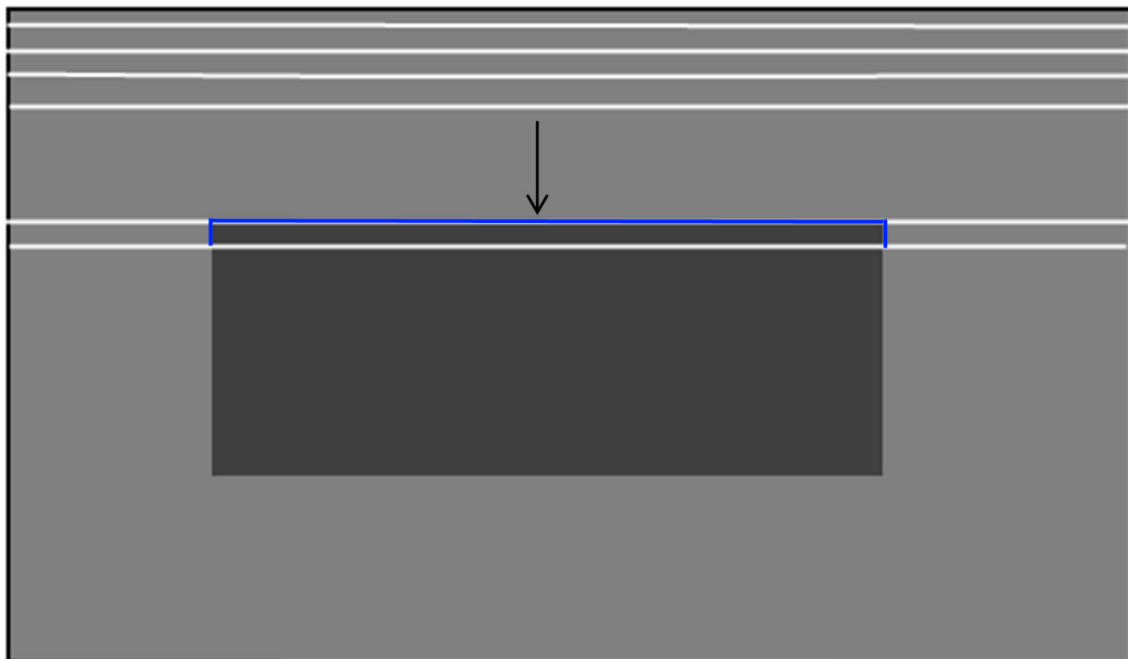


Abbildung 7 zeigt einen schematischen kantenbasierten Segmentierungsvorgang. Die weißen Linien stellen die durch den Algorithmus durchgeführte Abtastung des Bildes nach Kanten dar. Der Pfeil zeigt die Abtastrichtung an. Auf der Höhe des Pfeils sind die weißen Linien der Übersicht halber ausgespart. In der Mitte des Bildes ist das zu detektierende dunkel graue Objekt. Aufgrund des Grauwertunterschiedes zwischen Objekt und Umgebung berechnet der Algorithmus ein Maximum und definiert dies als Kante. Anschließend wird mittels eines Kantenverfolgungsalgorithmus die gefundene Kante verfolgt, bis der Ausgangspunkt wieder erreicht ist. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Jähne 2012.

Da die Abgrenzung der Kanten zu dem Hintergrund in der radiologischen Bildgebung sich oft sehr komplex darstellt, ist dieses Verfahren nur halbautomatisch durchführbar. Laut Lehmann und Kramme ist dies in der medizinischen Bildgebung seltener der Fall und in Sonderfällen wie der Darstellung von Implantaten auf radiologischen Bildern, die deutlich von ihrem Hintergrund abgrenzbar sind, anzuwenden (Lehmann 2005, Kramme 2011). Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, dass dieses Verfahren eine sequenzielle Methode ist, was bedeutet, dass die Arbeitsschritte nacheinander ablaufen. Dieser Umstand ist ein Nachteil, da regionen- und punktorientierte Segmentierungsverfahren an mehreren Bildpunkten gleichzeitig arbeiten können und somit schneller sind (Jähne 2012).

In der Literatur der Lungensegmentierung findet man viele sogenannte hybride Segmentierungsverfahren, die nicht nur auf ein Segmentierungsverfahren zurückgreifen, sondern mehrere Ansätze vereinen. Hier kommt auch das kantenorientierte Segmentierungsverfahren in Kombination mit anderen Verfahren zum Einsatz. Die hybriden Verfahren werden im weiteren Verlauf dieser Einführung erläutert.

### 1.4.3 Regionenorientierte Segmentierungsverfahren

Einer der großen Nachteile der pixelbasierten Segmentierungsverfahren ist, dass sie die Nachbarschaft der Pixel nicht berücksichtigt und somit unabhängig vom zu untersuchenden Objekt Bereiche mit einbezogen werden, die nicht dazu gehören. Regionenorientierte Verfahren prüfen aufgrund der Homogenität von Bildpunkten in der direkten Nachbarschaft die Zugehörigkeit, und versuchen dadurch zusammenhängende Objekte zu finden. Eines der bekanntesten Verfahren ist das Bereichswachstums- bzw. Regionwachstumsverfahren (im englischen Region-Growing). Ausgehend von vorher definierten oder automatisch ausgewählten Keimstellen/Saatpunkten werden die unmittelbar angrenzenden Nachbarpixel analysiert und abhängig von dem gewählten Kriterium ein- oder ausgeschlossen. Ein Kriterium wäre zum Beispiel die Grauwertdifferenz: Liegt diese unterhalb einer definierten Schwelle, wird der Pixel nicht hinzugefügt. Andernfalls verschmilzt er mit den anderen. Die Ausbreitung des Wachstums geschieht in alle Richtungen, bis keine Zuordnung mehr getroffen werden kann.

Dieses Verfahren wurde unter anderem auch in der Segmentierungs-Software der vorliegenden Arbeit verwendet. Die Arbeitsgruppe um Ballangan beschreibt eine erfolgrei-

che Methode, die mittels Regionenwachstum Lungentumore in Positronen-Emissions-Tomographie vollautomatisch segmentiert (Ballangan et al. 2010). In der Literatur sind vollautomatische Systeme zur Lungensegmentierung basierend auf Regionenwachstums-Algorithmen beschrieben. Gu und Mitarbeiter entwickelten dabei eine Methode zur Abgrenzung von Lungentumoren (Gu et al. 2013). Die Arbeitsgruppe um Wei benutzte mehrere Ansätze zur Lungensegmentation für Computergestützte Detektions Systeme, unter anderem ein Regionwachstums-Algorithmus, erfolgreich (Wei et al. 2013). Das in den Beispielen für die pixelbasierten Segmentierungsverfahren genannte Computergestütztes Detektionsprogramm MeVisPULMO<sup>3D</sup> des Fraunhofer Instituts für Bildgestützte Medizin setzt zur Segmentierung ebenfalls den Regionwachstumsalgorithmus ein, was von Marten und Mitarbeitern für die Quantifizierung von Interstitielle Lungenerkrankung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis positiv evaluiert wurde (Marten et al. 2009).

### 1.4.4 Hybride Segmentierungsverfahren

Hybride Segmentierungsverfahren sind Mischverfahren, die meistens aus einer Kombination von kanten- und regionenorientierter Segmentierungsverfahren bestehen, um die Vorteile der einzelnen Verfahren zu bündeln und dabei die Nachteile zu vermeiden (Kramme 2011). Nachfolgend werden zwei in der Lungensegmentierung verbreitete Verfahren beschrieben.

#### 1.4.4.1 Wasserscheiden-Transformation

Die Wasserscheiden-Transformation (im englischen watershed transformation) wandelt Grauwertunterschiede in Erhebungen um und analysiert anschließend das so entstandene Relief. Dabei werden dunkle Grauwerte als Täler und helle Grauwerte als Berge interpretiert (Puente Leon & Heizmann 2010). Anschließend wird dieses Relief „berechnet“ und somit schrittweise geflutet. Die Wassertropfen sammeln sich in den Senkungen und es entstehen Stauseen. Durch sukzessives Fluten steigt der Wasserpegel an und es bilden sich an den Stellen, an welchen Stauseen aneinandergrenzen, Wasserscheiden, die in einer Funktion als Damm verhindern, dass die Stauseen zusammenfließen. Der Prozess der Flutung ist abgeschlossen, wenn das gesamte Bild überflutet ist und sich an allen Tälern Wasserscheiden ausgebildet haben. Die entstandenen Wasserscheiden ent-

sprechen den Kanten des Objektes im Bild. Abbildung 8 zeigt die Schritte der Flutung und die Entstehung der Stauseen.

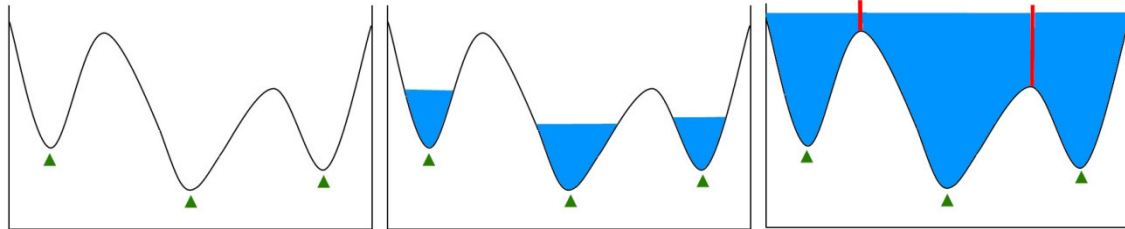


Abbildung 8 Die Wasserscheiden-Transformation wandelt Grauwertunterschiede in Höheninformation um. Das linke Bild zeigt eine solche Transformation. Die grünen Pfeile markieren die Täler. Im mittleren Bild wird die schrittweise Flutung des Reliefs dargestellt. Das rechte Bild zeigt die abgeschlossene Flutung mit den in Rot dargestellten Wasserscheiden an den Grenzen der Stauseen. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Sonka 2007.

Die Wasserscheiden-Transformation für die Anwendung in der medizinischen Bildverarbeitung wurde von Hahn und Mitarbeiter als robuster, vielseitiger und einfach zu nutzender Algorithmus beschrieben (Hahn & Peitgen 2003). In einer Machbarkeitsstudie von Wei für automatische Lungensegmentierung von 3D-Daten in der chirurgischen Planung vor Operationen, wurde gezeigt, dass dieser Algorithmus gut funktioniert (Wei et al. 2006). Ukil und Mitarbeiter entwickelten ein automatisches Segmentierungsprogramm, welches unter anderem auf Wasserscheiden-Transformation beruht und die Lappenspalten der Lunge als Anatomische Landmarke zur Segmentierung nutzt (Ukil & Reinhardt 2009). Einen ähnlichen Ansatz wählte Lassen et al. in einer aktuelleren Studie (Lassen et al. 2013). Tan und Mitarbeiter benutzten unter anderem einen Wasserscheiden-Transformations-Algorithmus um Tumore zu markieren und diese auszumessen (Tan et al. 2013). Das in dieser Übersicht von Segmentierungsverfahren bei den pixelbasierten- und regionenorientierten Segmentierungsverfahren genannte Computergestützte Detektionsprogramm MeVisPULMO<sup>3D</sup> des Fraunhofer Instituts für Bildgestützte Medizin, setzt zusätzlich zu den beiden oben genannten Verfahren ebenfalls die Wasserscheiden-Transformation ein, um eine robuste Segmentierung durchführen zu können.

### 1.4.4.2 Aktive Konturmodell

Das Aktive Konturmodell, auch Snake genannt, ist ein halbautomatisches Segmentierungsverfahren, welches im Jahr 1988 von einer Arbeitsgruppe um Kass entwickelt wurde (Kass et al. 1988). Dieser Algorithmus berücksichtigt Aspekte aus den kantenorientierten - und regionenorientierten Verfahren sowie objektorientiertes Modellwissen (Kramme 2011). Das Verfahren basiert auf der Konturfindung eines Objektes mittels eines Energieterms, der darauf optimiert wurde, die herrschenden äußeren- und inneren Energien auf ein Minimum zu reduzieren. Die innere Energien berechnen sich aus der Form der Kontur und ergeben sich aus der Elastizität und Steifigkeit. Sie sind an starken Krümmungen und Knicken entsprechend hoch (Kramme 2011). Die äußeren Energien berechnen sich aus dem kantengefilterten Bild und sind niedrig, wenn die Kontur an den herausgefilterten Kanten verläuft (Kramme 2011). Laut Handels kann man sich Aktive Konturen als biegsamen planaren Gummiring vorstellen, der sich während der Segmentierung schrittweise den Objektgrenzen angleicht (Handels 2009).

$$E_{snake}(\mathbf{v}) = \int_0^l E_{innen}(\mathbf{v}(s)) + E_{außen}(\mathbf{v}(s)) ds \stackrel{!}{=} \min$$

Abbildung 9 Energiefunktion nach der die innere und äußere Energien möglichst gering sein sollen. Handels 2009.

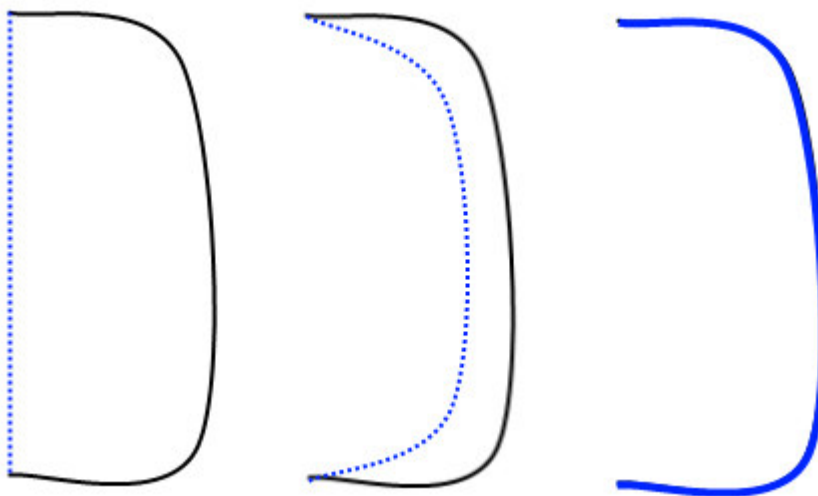


Abbildung 10 Beispiel einer Segmentierung mittels Snake Algorithmus. Im linken Bild wird die Snake-Position manuell initialisiert. Die blau gepunktete Linie stellt die Startposition dar. Die schwarze Linie

stellt die Kontur dar, die Segmentiert werden soll. Der Algorithmus sucht durch die Gewichtung der inneren- und externen Energie den Konturverlauf, diese Schritte werden im mittleren- und rechten Bild dargestellt. Durch die in Abbildung 9 gezeigte Energiefunktion nähert sich die gepunktete Linie der eigentlichen Kontur Schritt für Schritt an. Die im rechten Bild dargestellte blaue Kontur stellt die Endposition, nach erfolgreicher Segmentierung dar. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Sonka et al. 2007.

In der Literatur finden sich mehrere Beispiele für die Anwendung des Aktiven Konturmodell zur Lungensegmentierung. Tavares und Mitarbeiter haben erfolgreich, mit der Hilfe eines Aktiven Konturmodells Lungen von COPD Patienten in Magnetresonanztomographie Bildern segmentiert (Tavares et al. 2011). Ein Programm zur Lungenrundherddetektion und Segmentierung auf Basis des hier erläuterten Algorithmus, wurde von Keshani und Mitarbeitern beschrieben (Keshani et al. 2013).

### 1.5 Computergestützte Diagnose/Detektion

Mit der Umstellung von analoger- auf digitale Bildgewinnung entwickelten sich in den letzten Jahren neue Technologien. Eine dieser Disziplinen ist die Computergestützte Diagnose (im englischen computer-aided diagnosis, CADx), welche versucht die von dem Radiologen gefundenen auffälligen Strukturen zu klassifizieren. Die Computergestützte-detektion (computer-aided detection CAdE) versucht anhand von Algorithmen nach Auffälligkeiten in den Bildern zu suchen (Moura & Lopez 2013). Die Idee hinter diesen Technologien ist, dass softwarebasierte Systeme den Radiologen bei der Diagnosefindung unterstützen. Die CAD analysiert mit der Hilfe von Segmentierungsalgorithmen die aufgenommenen Bilder und markiert Bereiche (CAdE), auf denen Pathologien oder abnormale Strukturen zu erkennen sind oder klassifiziert das gefundene (CADx). Im weiteren Verlauf dieser Einführung wird, zur besseren Übersicht nur noch von CAD gesprochen, da es hier nur um eine allgemeine Einführung in die Thematik geht. Es gibt zwei verschiedene Arten, um CAD-Systeme mit Daten zu versorgen. Die einfachste Methode ist, von einer digitalen Bildquelle gewonnene Daten direkt an ein CAD-System zu transferieren. Da jedoch noch einige analoge Geräte im Umlauf sind, gibt es auch hier eine Möglichkeit, die Bilder dem CAD-System zuzuführen. Hier benötigt man einen Zwischenschritt der die analogen Bilder digital erfasst und dann weiter an das System leitet.



Um ein Ergebnis aus einer Bildanalyse ausgeben zu können, müssen CAD-Programme mehrere verschiedene Algorithmen beinhalten, die in aufwendigen Schritten die Bilder nach Auffälligkeiten durchsuchen, diese erkennen und darstellen. Aus diesem Grund bedienen sich die Entwickler komplexer Mustererkennungsverfahren, die im ersten Schritt die Bilder von Artefakten (Bildfehlern) befreien. Anschließend kommt ein Segmentationsverfahren zum Einsatz, das die zu untersuchende Region auswählt. So könnte zum Beispiel bei der Untersuchung der Lunge, das Herz und die Rippen entfernt werden, da diese nicht relevant sind. Im nächsten Schritt wird dann nach Auffälligkeiten gesucht. Hierzu werden verschiedene Parameter analysiert, wie z.B. Größe, Volumen und Grauwerte. Bei CADe-Systemen würde das auffällige Areal markiert und dem Untersucher angezeigt werden. CADx-Systeme würden in einem weiteren Schritt die gefundenen Anomalien mit Hilfe von Bewertungssystemen versuchen zu klassifizieren. Verfahren für die Klassifikation wären z.B. künstliche neuronale Netze oder statistischer Verfahren wie den Bayesscher Filter (Shiraishi et al. 2011, Yang et al. 2012).

Im Bereich der Radiologischen Diagnostik findet die CAD in verschiedenen Fachgebieten ihre Anwendung. Diese Anwendungsbereiche erstrecken sich von der Analyse von Mammographiebildern (Huo et al. 1998, Freer & Ulissey 2001, Wang et al. 2013), der Detektion von Anomalien im Bereich des Thorax klassischen Röntgenbildern (Suzuki et al. 2005, Lee et al. 2012) sowie hochauflösenden CT-Bildern (Awai et al. 2004, Mazzone et al. 2013) bis hin zur Verwendung in der virtuellen Koloskopie (Taylor et al. 2006, Miyake et al. 2013). Weitere Anwendungsfelder sind im Bereich des Augenhintergrundes (Arkam & Khan 2012, Mookiah et al. 2013, Oloumi et al. 2013) zu finden.

Es gibt zwei unterschiedliche Philosophien bei der Anwendung von CAD-Systemen. Die erste Variante ist, dass die Software als sogenannter „Erstleser“, im Englischen „first reader“, eingesetzt wird und somit vor dem Radiologen das Bild begutachtet und befundet und das Ergebnis diesem dann präsentiert. Die zweite Variante wird als „Zweitleser“ bezeichnet, und kommt erst nach der Begutachtung durch den Radiologen zum Einsatz und präsentiert seine Ergebnisse erst als „Zweiter“. Bei genauerer Betrachtung haben beide Arbeitsweisen ihre Schwachstellen, weisen aber gleichzeitig auch positive Seiten auf. So werden bei der Variante des „Erstlesers“ dem Radiologen die vermeintlich auffälligen Strukturen präsentiert und lenken sein Augenmerk zunächst einmal nur darauf. Bei verlässlichen Ergebnissen erspart dies viel Zeit und Ressourcen. Jedoch kann durch diese einseitige Betrachtung der Radiologe eventuell andere ver-

dächtige Strukturen aus dem Fokus verlieren und übersehen. Mit dem Einsatz der CAD-Software als „Zweitleser“ arbeitet der Radiologe erst einmal wie gewohnt und befundet das Bild nach seinen Kriterien. Dieses Vorgehen spart nicht so viel Zeit ein, wie bei dem Einsatz als „Erstleser“. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass so der Radiologe nicht in seiner Arbeitsweise gestört wird und auch keine Ablenkung durch die Markierungen erfährt. Erst im zweiten Schritt bekommt er dann die Auswertung des Computersystems zu sehen. Dieser Vorgang kontrolliert die Qualität der Arbeit des Radiologen, zeigt eventuell übersehene Strukturen an und ist sozusagen eine Bestätigung und oder ein Überprüfungsverfahren.

Ein großes Problem der Systeme ist, dass sie zwar eine hohe Sensitivität haben, aber eine geringe Spezifität (Freer & Ulissey 2001, Taylor et al. 2005, Wollenweber et al. 2007, Novak et al. 2013). Einer seiner Ursprünge hat das CAD in der Tumordiagnostik der Brust. Hier wurden erstmals 1998, ImageChecker™ und 2002, Second Look™, zwei Systeme zur Mikrokalkdetektion in Mammographiebildern von der Food and Drug Administration (FDA), der amerikanischen Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassungsbehörde, zugelassen (FDA 1998, FDA 2002).

### 1.6 Klassifizierungsmethoden

Der nächste Schritt um ein Softwaresystem zur Diagnoseunterstützung des Radiologen zu erhalten ist, die segmentierten Bilder nach Auffälligkeiten zu analysieren und diese anhand einer Klassifikation einzuordnen. Im folgendem werden Methoden, die in der medizinischen Bildverarbeitung zur Klassifikation benutzt werden, vorgestellt und die Grundlagen erläutert. Für eine ausführlichere Darstellung wird auf die Literatur im jeweiligen Abschnitt verwiesen, da sonst der Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt wird.

#### 1.6.1 Nächste-Nachbarn-Klassifikation

Die Nächste-Nachbarn-Klassifikation (im folgenden NNK) ist ein nichtparametrisches statistisches Verfahren zur Klassifizierung (Kramme 2011). Dies bedeutet, dass sie bei fast allen Verteilungsformen angewendet werden können, da keine Verteilungsannahme, wie z.B. eine Gauß-Verteilung, zugrunde gelegt werden muss (Handels 2009). Die

Klassifizierung basiert auf einer Mehrheitsentscheidung innerhalb des Suchradius und läuft nach dem Schema in Abbildung 11 ab. Das Abstandsmaß kann z.B. mit der Euklidischen Distanz gemessen werden (Handels 2009).

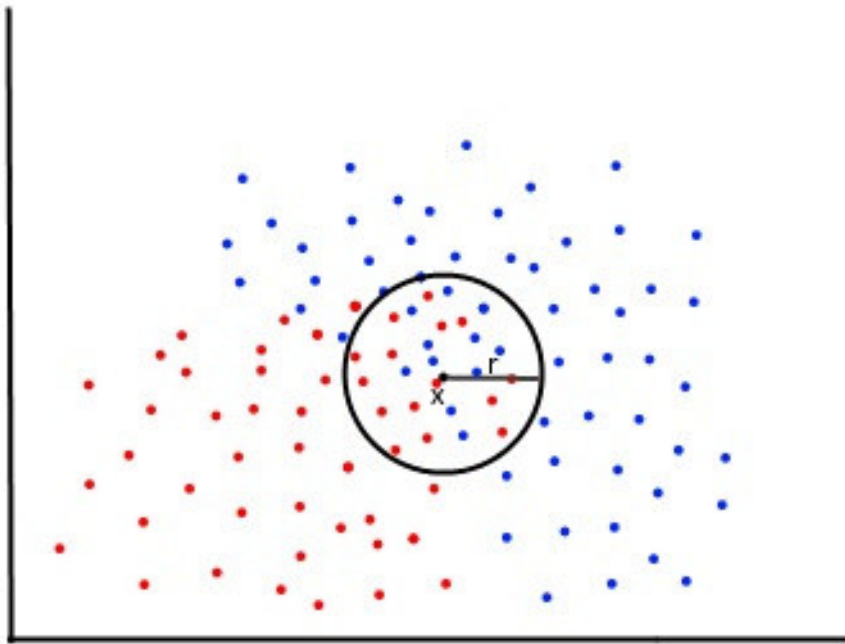
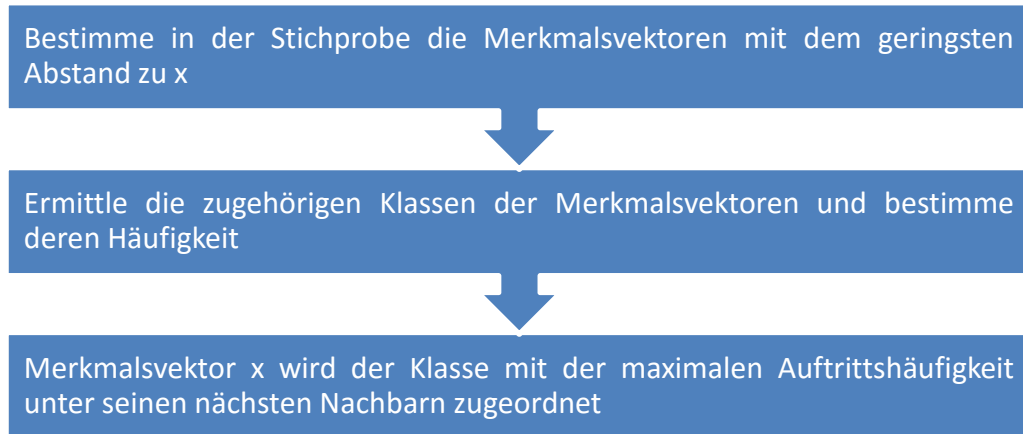


Abbildung 11 Schematische Darstellung der Nächsten-Nachbarn-Klassifizierung. Die blauen und roten Punkte stellen jeweils eine Merkmalsgruppe dar. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Handels 2009.

Es gibt verschiedene Arbeiten, die den Einsatz von NNK als Klassifizierungsmethode zur Unterscheidung verschiedener Morphologien genutzt wird. Pilch et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen NNK-Algorithmus zur Einteilung von Pathologien optischer Kohärenztomographie Bildern in der Augenheilkunde (Pilch et al. 2013). Die Arbeitsgruppe

um Virmani et al. klassifiziert, unter anderem mit NNK, Lebererkrankungen aus Ultraschallbildern (Virmani et al. 2013).

### 1.6.2 Künstliche neuronale Netze

Künstliche neuronale Netze sind nichtparametrische mathematische Modelle die auf der Basis über das Wissen der Funktion des menschlichen Gehirnes entwickelt wurden (Abe 2010). Es ist wie sein Vorbild aus vielen Schaltelementen, den Neuronen, und deren Verbindungen die aus Axonen, Dendriten und Synapsen bestehen aufgebaut (Hermes 2005). Das künstliche neuronale Netz ist ein Modell, welches nicht programmiert, sondern mit dem gewünschten Lernmuster trainiert werden muss (Zöller-Greer 2007). Hierbei bewältigen die Neuronen folgende Aufgaben nach einer Dateneingabe: Wichtung, Aktivierungsfunktion und Ausgabefunktion auf Basis von mathematischen Funktionen (Lippe 2006). Über die Wichtung wird durch die Eingabe der Grad der Aktivierung berechnet, sie kann je nach Vorzeichen der Wichtung hemmend oder erregend wirken. Ist der Wert der Wichtung „0“ ist eine Verbindung zwischen zwei Neuronen nicht existent.

Mittels der Eingabe von Trainingsdatensätze wird das Netzwerk auf die gewünschte Klassifizierung trainiert. Es gibt drei verschiedene Arten des Lernens. Das „überwachte Lernen“ und „bestärkende Lernen“ stellen manuelle Methoden des Lernens dar. Im Gegensatz dazu wird bei dem „unüberwachten Lernen“ ohne externen Lehrer versucht eine geeignete Klassifizierung zu finden (Zöller-Greer 2007). Bei dem „überwachten Lernen“ wird die Gewichtungen so lange manuelle angepasst, bis der Ist-Wert der Ausgabe mit dem Soll-Wert übereinstimmt (Lippe 2006). Das „bestärkende Lernen“ unterscheidet sich zum „überwachten Lernen“ dadurch, dass der Lehrer dem Netz die Rückmeldung gibt, ob die Ausgabe korrekt oder inkorrekt war. Im Unterschied zu den beiden vorangegangenen Methoden versucht das Netz bei dem „unüberwachten Lernen“ die Daten komplett selbstständig in Klassen zu sortieren (Hinton & Sejnowski 1999).

In der Literatur gibt es viele verschiedene Anwendungsmöglichkeiten der künstlichen neuronalen Netze. Bei der Entscheidungsfindung zwischen benignen und malignen Prozessen in der Mammographie zeigen, sowohl Wu et al. als auch Floyd et al., die Überlegenheit in der Kombination eines künstlichen neuronalen Netzes mit der Diagnose des Radiologen gegenüber der alleinigen manuellen Betrachtung auf (Wu et al. 1993, Floyd

et al. 1994, Horsch et al. 2006). Parmeggiani et al. stützen die Aussage, dass eine gemeinsame Betrachtung von Mammographie-Bildern mittels einer Diagnosesoftware, welche künstliche neurale Netze zur Klassifizierung verwendet, die Erkennungsraten von verdächtigen Arealen erhöht (Parmeggiani et al. 2012) Vlachokosta et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass 240 histologische Präparate der Gebärmutterschleimheit mit 98,1 % Genauigkeit in die richtige Gruppe klassifiziert werden konnten (Vlachokosta et al. 2013). Die Arbeitsgruppe um Sachdeva et al. beschreibt eine erfolgreiche Methode, basierend auf künstlichen neuronalen Netzen, zur Klassifizierung von sechs verschiedenen Hirntumoren aus Magnetresonanztomographie Bildern (im folgenden MRT) (Sachdeva et al. 2013).

### 1.6.3 Support-Vector-Maschinen

Support-Vector-Maschinen (im folgenden SVM) sind nichtparametrische Klassifizierungsmethoden (Abe 2010). Die Idee der Klassifikation mittels SVM ist eine Einteilung von Objekten durch eine Hyperebene vorzunehmen (Vapnik 1998). Dazu benötigt man Trainingsdatensätze die Objekte enthalten, bei denen bekannt ist welcher Klasse sie angehören, um diese anschließend durch eine mathematische Funktion korrekt klassifiziert zu können. Solche Trainingsdatensätze, welche z.B. Information zur benignen oder malignen Strukturen der Brust enthalten, werden von verschiedenen Forschungseinrichtungen zu Verfügung gestellt. Ein Beispiel ist das „*Breast Cancer Wisconsin (Diagnostic) Data Set*“ vom UCI Machine Learning Repository, University of California (Bache & Lichmann 2013). Um eine Klassifizierung durchzuführen, benötigt man eine sogenannte Hyperebene, welche z.B. in einem zweidimensionalen Raum eine Linie darstellt (vgl. Abb. 12). Ziel ist es, eine Hyperebene so in den Vektorraum einzubringen, dass die Trainingsobjekte mit dem größtmöglichen Abstand zur Hyperebene unterteilt werden, um einen möglichst großen Raum zu erhalten, dessen Rand frei von Objekten ist. In Abbildung 12 wird der Abstand der Hyperebene in zwei Szenarien dargestellt. Die graue Hyperebene ist zu nah an der roten Klasse. Die grüne Hyperebene stellt den maximalen Abstand zwischen den beiden Klassen dar und ist somit anzustreben.

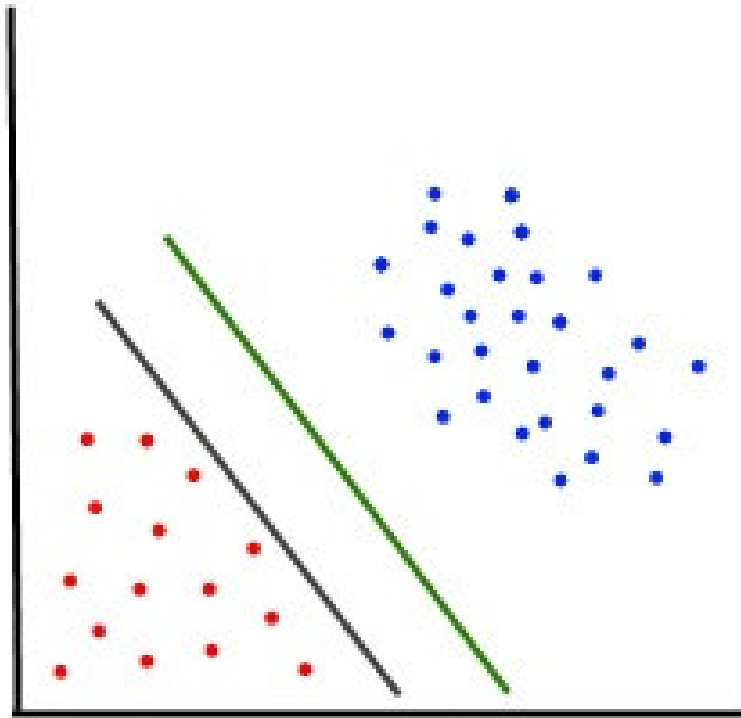


Abbildung 12 Darstellung der SVM-Methode. Die roten und blauen Punkte stellen jeweils die einzelnen Klassen dar. In der Bildmitte befinden sich eine graue und eine grüne Linien, welche jeweils eine Hyper-ebene darstellen. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Schölkopf & Smola 2002.

SVM sind in der Literatur etablierte Klassifizierungsmethoden. Sie werden in der Forschung von verschiedenen Fachgebieten eingesetzt. Keshani et al. benutzen SVM zu Unterscheidung, der in der segmentierten Lunge gefundenen Areale, in „*Rundherde*“ oder „*Nicht-Rundherde*“ (Keshani et al. 2013). Die Arbeitsgruppe um Dyrba et al. Klassifizierte die Alzheimer-Krankheit in MRT Aufnahmen des Gehirns (Dyrba et al. 2013). Sun et al. beschreiben in ihren Untersuchung zur Unterscheidung von Lungenkrebs die Überlegenheit des SVM gegenüber anderen Klassifikationsmethoden und räumen dieser Methode für eine klinische Diagnosestellung in der Zukunft potential ein (Sun et al. 2013).

#### 1.6.4 Fraktale Dimension

Die fraktale Dimension (im folgenden  $D_f$ ) ist der Hauptparameter eines mathematischen Modells zur Berechnung und Beschreibung der Komplexität von geometrischen Figuren (Mandelbrot 1982, Pfeifer & Obert 1989). In der euklidischen Geometrie werden einfache Objekte wie z.B. eine Fläche mit der Dimension 2, eine Kugel mit der Dimension 3 beschrieben. In der fraktalen Geometrie können mit  $D_f$  komplizierte geometrische

Strukturen beschrieben werden, die nicht ganzzahlige Werte haben können. Ein klassisches Beispiel ist die Beschreibung von Wolken, die als „Schäfchen-Wolken ein  $D_f$  von vielleicht 2,2 haben können. Durch die Bestimmung von  $D_f$  eines Objektes mittels einer geeigneten mathematischen Funktion, wie z.B. in der Publikation von Obert et al. durch eine Masse-Radius-Analyse (Obert et al. 2012), ist es möglich eine Klassifizierung anhand von  $D_f$  vorzunehmen. In der Analyse der Architektur von kleinsten Blutgefäßen in MRT-Bildern von Gehirntumoren mittels  $D_f$ , konnte Di Ieva in der Kombination mit histologischen Schnitten, spezifische Muster für Gehirntumor-Typen feststellen und somit klassifizieren (Di Ieva 2012). Assaf et al. waren in der Lage mittels  $D_f$  gutartige Schilddrüsenadenome von bösartigen Schilddrüsenkarzinomen zu unterscheiden (Assaf et al. 2004).

### 1.7 Hypothese für diese Arbeit

Hier wurden bis jetzt computergestützte Verfahren zur Unterstützung des befundenden Arztes und zur Segmentation und Klassifikation von besonders interessierenden Strukturen beschrieben. In der vorliegenden Arbeit geht es um die Ermittlung von Durchschnittswerten von Volumen, Masse und Dichte von segmentierten Mäuselungen, die unter definierten Bedingungen verschiedene Krankheitsbilder entwickelten. Diese Durchschnittswerte oder Mittelwerte von unterschiedlichen experimentellen Gruppen sollen auf ihre Anwendbarkeit zu einer automatischen Klassifikation hin untersucht werden.

Die in der Publikation von Obert und Mitautoren verwendete fraktale Dimension ist ein Konzept, mit deren Hilfe unregelmäßige und heterogene Strukturen, wie die Lunge gut beschrieben werden kann (Obert et al. 2012). Diese Methode ist jedoch in ihrer Theorie und Ausführung sehr komplex, daher wurde nach einem einfacheren Weg gesucht. Auf der Basis einer Publikation von Obert und Mitautoren kam die Überlegung auf, ob es möglich ist, mit demselben Mausmodell, das für die Berechnung der fraktalen Dimension benutzt wurde, eine Klassifizierung mittels der Durchschnittswerte von Volumen, Masse oder Dichte zu erreichen ist (Obert et al. 2012).

### 1.8 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten aus einer Studie ausgewertet, die mittels eines evaluierten Modells an einer Mäusegruppe Asthma induziert und mit einer Kontrollgruppe verglichen (Neuhaus-Steinmetz et al. 2000). Ziel der Arbeit ist es zu untersuchen, ob bei dem Vergleich beider Gruppen anhand der Bildgebung durch ein automatisiertes Softwaresystem ein statistischer Unterschied zu finden ist. Um diese Messungen durchzuführen, werden mittels eines experimentellen Volumen Computertomographen gewonnene Bilder in einem selbst entwickelten Softwareprogramm, basierend auf der Computersprache IDL (Interactive Data Language), analysiert und ausgewertet. Die vorliegende Arbeit ist aus dem Interesse an dem Zusammenspiel mehrerer verschiedener Facetten der Medizin und der damit verbundenen technischen Möglichkeiten entstanden.



## 2. Material und Methoden

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten stammen aus den tierexperimentellen Untersuchungen der Abteilung Neuroradiologie in Gießen (Obert et al. 2012). Die Tierversuche wurden von Frau Hagner-Benes aus der Abteilung Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie am Standort Marburg durchgeführt. Die radiologische Untersuchung und die anschließende Softwareprogrammierung wurden durch Herrn Obert realisiert. Die eigenständig in der Dissertation durchgeführte Arbeit bestand in der statistischen Auswertung der VCT Daten, deren Darstellung und der Bewertung.

### 2.1 Mausmodell der akuten allergischen Atemwegsentzündung

Um ein Asthma-Phänotyp zu erhalten, wurde ein etabliertes Modell, basierend auf dem Allergen Ovalbumin (OVA), benutzt (Neuhaus-Steinmetz et al. 2000). Das Modell, einschließlich der Ergebnisse, der Validierung, wird in folgendem Abschnitt detailliert beschrieben. Alle Tierversuche wurden von den örtlichen Behörden genehmigt. Es wurden zwölf weibliche Balb/c Mäuse, die zwischen sechs bis acht Wochen alt waren, in einer pathogen freien Einrichtung mit einzeln belüfteten Käfigen untergebracht. Sechs Mäuse wurden mit OVA sensibilisiert, indem drei intraperitoneale (i.p.) Injektionen verabreicht wurden. Die Injektionen beinhalteten 10 µg OVA Grad IV (Sigma, Deisenhofen, Deutschland) adsorbiert in 1,5 mg Al(OH)<sub>3</sub> (Pierce, Rockford, IL, USA) und wurden anschließend in 200 µl Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) verdünnt. Dieser Vorgang fördert eine Immunantwort eines Th<sub>2</sub> Phänotyps. Die übrigen sechs Mäuse bekamen eine Schein-Injektion mit PBS an den Tagen 1, 14 und 21. Allen Mäusen wurde ein OVA Grad V Aerosol (1% Gewicht/Volumen in PBS) an drei aufeinanderfolgenden Tagen über die Atemwege verabreicht. Diese Prozedur induziert eine allergische Entzündungsreaktion.

### 2.2 Vorbereitung der Mäuse für die radiologische Untersuchung

In vivo Maus-Untersuchungen wurden 24 Stunden nach der letzten Allergen-Provokation durchgeführt. Der genaue Ablauf der Untersuchung mit den einzelnen Behandlungen kann dem Zeitplan in Abbildung 13 entnommen werden. Die Mäuse wur-

den durch intraperitoneale Injektion von Ketamin (120 mg / kg Körpermasse) und Rompun (10 mg / kg Körpermasse) in 0,9% Natriumchlorid für die Untersuchung narkotisiert. Anschließend wurden die Tiere auf dem Präparathalter des CT-Scanners für die radiologische Untersuchung positioniert. Es wurden direkt vor und nach Stimulierung eines Asthmaanfalls mittels Methacholin VCT-Untersuchungen durchgeführt.

Die folgenden vier Gruppen wurden radiologisch untersucht: Kontrollmäuse vor der Methacholinbehandlung (KG VM), Kontrollmäuse nach der Methacholingabe (KG NM), Asthma Mäuse vor der Metacholinbehandlung (AG VM) und Asthma Mäuse mit Metacholin behandelt (AG NM).

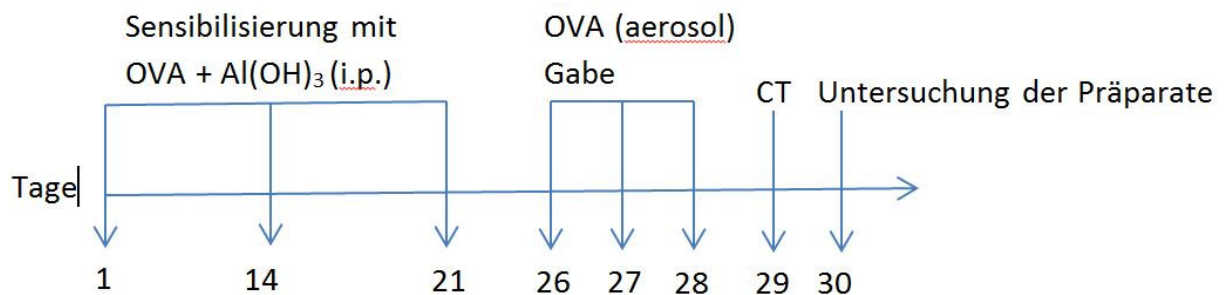


Abbildung 13 Zeitplan der Versuchsdurchführung. Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Obert et al. 2012.

### 2.3 Evaluierung des Asthma-Modells

Die Evaluierung des Asthma-Modells wurde in der Arbeit von Obert und Mitautoren vorgenommen (Obert et al. 2012). Es wurden Daten von der Bronchoalveoläre Lavage (BAL), dem Serum sowie der Lungenhistologie zusammengetragen, um den allergischen Asthma Phänotyp in den Mäusen zu analysieren. Im Vergleich zu PBS-sensibilisierten Mäusen, zeigten die OVA-sensibilisierten Mäuse dabei eine erhöhte Rekrutierung der Gesamtleukozyten in der BAL. Damit trat ein erwarteter Prozess ein, welcher mit einer Erhöhung von Eosinophilen und Lymphozyten zu erklären ist (Siegenthaler & Blum 2006). Zusätzlich ging dieser Prozess mit einer Erhöhung von TH<sub>2</sub>-Cytokinen, wie dem IL-5, in der BAL-Flüssigkeit einher. Weiterhin wurde eine Erhöhung des OVA-spezifischen IgE-Spiegels in den OVA-sensibilisierten und ausgesetzten

Mäusen im Vergleich zu PBS-sensibilisierten und ausgesetzten Mäusen festgestellt. Der Anstieg des OVA-spezifischen IgE-Spiegels spricht dabei für eine systemische Sensibilisierung. In den HE- und PAS-gefärbten histologischen Schnitten der OVA sensibilisierten und ausgesetzten Tieren, wurden entzündliche Infiltrate um die Blutgefäße und Atemwege herum gefunden. Ebenfalls wurde, verglichen mit den PBS-sensibilisierten Mäusen eine erhöhte Anzahl PAS-positiver Becherzellen festgestellt (Obert et al. 2012). Diese Ergebnisse bestätigen den allergischen Phänotyp der mit OVA-sensibilisierten Mäusen.

### 2.4 Radiologische Untersuchung

Die radiologischen Untersuchungen wurden im Volumen Computertomographen mit der Herstellerbezeichnung eXplore Locus Ultra, der Firma General Electric (GE-Healthcare, London, Ontario, Kanada) durchgeführt. Der Aufbau der Gantry beinhaltet einen Röntgenstrahler (Performix 630, GE, Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) sowie einen der Röntgenröhre gegenüberliegend montierten Flächendetektor. Die Pixel Matrix des Detektors beträgt  $1024 \times 1024$  und ist ca.  $23 \times 23$  cm groß. In dem Detektor befindet sich eine Schicht aus photosensitivem, amorphem Silizium, auf welchem, mittels eines speziellen Verfahrens Caesiumjodid-Kristalle aufgelagert worden sind. Die darstellbare Fläche, im Englischen auch „field of view“ (FOV) genannt, misst in der xy-Richtung maximal  $15,9 \times 15,9$  cm<sup>2</sup> und ist nicht abhängig von der Objektgröße in der z-Richtung. In der z-Richtung beträgt die maximal darstellbare Objektgröße 10,2 cm. Laut Obert et. al wird die räumliche Auflösung des Gerätes vom Hersteller mit 2,20 Linienpaaren/mm bei einer Modulationstransferfunktion von 10% angegeben (Obert et al. 2005). Die höhere Auflösung des VCT im Vergleich zu Standard CTs ist damit zu erklären, dass in normalen CTs Detektorringe verwendet werden, deren Bauteile zur Strahldetektion größer sind als die des Flat-Panel Detektors im VCT.

Alle Mäuse wurden mit dem gleichen Untersuchungs-Protokoll, welches identische Parameter beinhaltete, untersucht. Innerhalb einer Gantry-Rotation von 8 Sekunden wurden jeweils 1000 Einzelprojektionsbilder angefertigt. In der Zeit wurden vom Detektor 1000 Zeilen und 360 Reihen in dem verwendeten Protokoll ausgelesen. Die Röhrenspannung betrug 80 kVp und die Röhrenstromstärke 70 mA. Die

Übertragungszeit der Daten von der Gantry zum Rekonstruktions-Cluster dauerte ca. 2 Minuten pro Untersuchung.

### 2.5 Bildrekonstruktion und visuelle Charakterisierung

Die Rohdaten wurden mit einem Kegelstrahl-Rückprojektionsalgorithmus in eine  $512 \times 512 \times n$  Voxel-Matrix rekonstruiert, wobei  $n$  die Anzahl an Schichtbildern in der  $z$ -Richtung darstellt. Die Schnittbildanzahl  $n$  variiert dabei je nach Objektgröße. Die Kantenlänge der Voxel ist isotrop und somit je nach der Größe des darzustellenden Objektes 0,05 mm in alle drei Raumrichtungen. Die gewählte Zahl  $n$  hing von der tatsächlichen Größe der Mäuselungen ab, welche in  $z$ -Richtung in einem Bereich von 500 bis 700 variierten. Dieser Bereich entspricht einer Größe von 25,0 mm bis 35,0 mm, wobei  $n$  der kompletten Anzahl der Bilder eines dreidimensionalen Datensatzes einer Maus entspricht. Die Rekonstruktionszeit betrug ca. 8 Minuten pro Untersuchung. Die rekonstruierten Bilder wurden auf eine Advantage Windows Workstation (AW)<sup>1</sup> übertragen. Die Abbildungen 30 und 31 zeigen solche rekonstruierten Bilder. Die AW erlaubt eine Bildbetrachtung, die für eine visuelle Beurteilung der Form der Mäuselungen vorgenommen wurde. Darüber hinaus wurden die Daten in einen Windows Vista betriebenen PC mit 3 GHz Intel ® Core™ 2 Duo CPU und 6 GB RAM übertragen. Dieser Computer wurde für die numerische Bildanalyse in der Untersuchung der unteren Atemwege eingesetzt.

### 2.6 Lungensegmentierung und visuelle Lungencharakterisierung

Wie die Untersuchungen von Armato, Boedeker, Ukil und Guererro gezeigt haben sind die Methoden der Lungensegmentierung gut etabliert (Armato & Sensakovic 2004, Boedeker et al. 2004, Ukil & Reinhardt 2005, Guererro et al. 2006). In unserem Segmentierungsansatz wurden Bilder eines dreidimensionalen Datensatzes einer Maus visuell an der AW Bildvisualisierung Workstation in einem ersten Schritt überprüft und die verschiedenen Mausgruppen visuell charakterisiert. Während dieser Prüfung wurde

---

<sup>1</sup> Version 4.1, GE Medical Systems, Buc, Frankreich

der Bildbereich oberhalb der Gabelung der Luftröhre zum Recessus pulmonae bestimmt, so dass er später per Software entfernt werden konnte, da der nach der Entfernung erhaltene Bildausschnitt das vollständige Organ der Lunge in z-Richtung abdeckt. Die nächsten Schritte wurden in einem Software-Programm, das in der Computersprache IDL<sup>2</sup> geschrieben wurde, durchgeführt. Das erste Bild der Bilderreihe, welches die Luftröhre enthält, wurde auf dem Bildschirm aufgerufen. Durch einen Mausklick wurde das Zentrum der Luftröhre bestimmt um die xy-Koordinaten zu definieren, die in einem automatischen Segmentierungsverfahren als Saatkornposition (Voxel der ausgewählt wurde) in einem Saatkorn-Wachstums-Algorithmus benötigt wurden. Der Saatkorn-Wachstums-Algorithmus verwendet einen Hounsfield-Einheit (HU) Grenzwert, der definiert, welche Voxel eingeschlossen werden und welche nicht. Dieser Algorithmus basiert auf den IDL Funktionen *region\_grow* und *morph\_close* und führt eine Segmentierung durch, die die Graustufen und die Eigenschaften der geometrischen Form eines Bildes kombiniert. Die xy-Bild-Koordinaten aller automatisch segmentierten Atemweg-Gewebe-Pixel des ersten Bildes, wurden als Saatkorn-Koordinaten in dem zweiten Bild des Bilddatenstapels verwendet, die des zweiten Bildes als Saatkörner für das dritte Bild. Diese Prozedur wurde fortgesetzt bis das Ende des gesamten Datenstapels erreicht war. Die xyz-Koordinaten und die entsprechenden HU-Werte des segmentierten Atemweg-Systems wurden auf einer Festplatte archiviert, um weitere Auswertungen vornehmen zu können. Diese Auswertungen umfassen die Bestimmung von Volumen, Masse und Dichte der untersuchten Lungen<sup>3</sup>. Es wurden die kompletten unteren Atemwege einschließlich der Luftröhre, Lunge und Blutgefäße segmentiert. Abbildung 14 beschreibt anhand einer vereinfachten Zeichnung die Funktionsweise des Saatkorn Wachstums-Algorithmus.

---

<sup>2</sup> IDL®, Version 8.1.0, Execlis Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA, 2012

<sup>3</sup> Der Begriff "Lunge" wird in der vorliegenden Arbeit synonym zu den "unteren Atemwege" genutzt, da es den Schwerpunkt darstellt

0	0	0	0	0	2	1
0	56	42	0	0	0	0
0	0	20	30	40	28	0
0	8	6	20	50	33	0
0	1	10	5	8	0	0
1	2	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	20	13

Abbildung 14 Darstellung des Saatkorn-Algorithmus. Das blau dargestellte Voxel stellt das „Saatkorn“ dar. Die Rechenvorschrift besagt nun: suche nach an das „Saatroxel“ angrenzenden Voxeln, die einen Wert besitzen, der größer ist als 9. Danach sucht das Programm in der unmittelbaren Nachbarschaft der schon gefundenen Voxel nach weiteren Voxeln, die die Bedingung erfüllen, größer als 9 zu sein. Nach und nach setzt das Programm so das gesuchte „Aggregat“, in diesem Fall die Lunge, zusammen. Wenn keine Voxel mehr gefunden werden, die die Bedingung erfüllen, endet das Programm. Quelle: Eigene Darstellung.

## 2.7 Definition des Volumens

Das Volumen wurde definiert über die Anzahl der segmentierten Voxel multipliziert mit der Voxelgröße. Abbildung 16 zeigt ein quadratförmiges Voxel, der in unserem Fall eine Kantenlänge in der xyz-Richtung von  $0,05\text{mm} \times 0,05\text{mm} \times 0,05\text{mm}$  hat. Durch die automatische Segmentierung wird die Anzahl der Voxel bestimmt und somit kann das jeweilige Volumen berechnet werden. Das Volumen wurde in der Maßeinheit Kubikmillimeter [ $\text{mm}^3$ ] ausgegeben.

$$\text{Volumen} = \text{Anzahl der segmentierten Voxel} \times \text{Voxelgröße} [\text{mm}^3]$$

Abbildung 15 Definition der Volumenfunktion

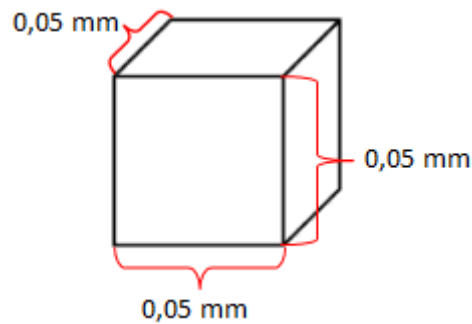


Abbildung 16 Darstellung eines isotropen Voxels. Quelle: Eigene Darstellung.

## 2.8 Definition der Masse

Die Masse wurde als Summe aller Hounsfield-Einheiten (HU) der segmentierten Lungenvoxel definiert. Abbildung 20.1 zeigt eine schematische Lunge die in einzelne Lungenvoxel unterteilt wurde. Durch die Auswertung mittels der IDL-Software ist uns jeder HU-Wert in den einzelnen Voxeln bekannt. Aufgrund der Luft in der Lunge sind nach der Definition der Hounsfieldskala die Werte negativ. Um rechentechnisch eine schnellere Bearbeitungszeit zu ermöglichen, wurden die Werte in einen positiven Bereich transformiert, indem auf alle HU-Werte der Wert von 1000 aufaddiert wurde. In den Abbildungen 18 und 19 wurde die Transformation der normalen HU-Skala zu der hier verwendeten noch einmal grafisch aufgeführt. Die Einheit der Masse wurde aufgrund der Definition in Hounsfield Einheiten (englisch Hounsfield units [HU]) angegeben.

$$Masse = \sum \text{Aller Hounsfield- Einheiten der Lungenvoxel [HU]}$$

Abbildung 17 Definition der Massenfunktion.



Abbildung 18 Standard Hounsfield-Skala. Quelle: Eigene Darstellung.



Abbildung 19 Transformierte Hounsfield-Skala (+ 1000 für alle Werte der Standard-Skala). Quelle: Eigene Darstellung.

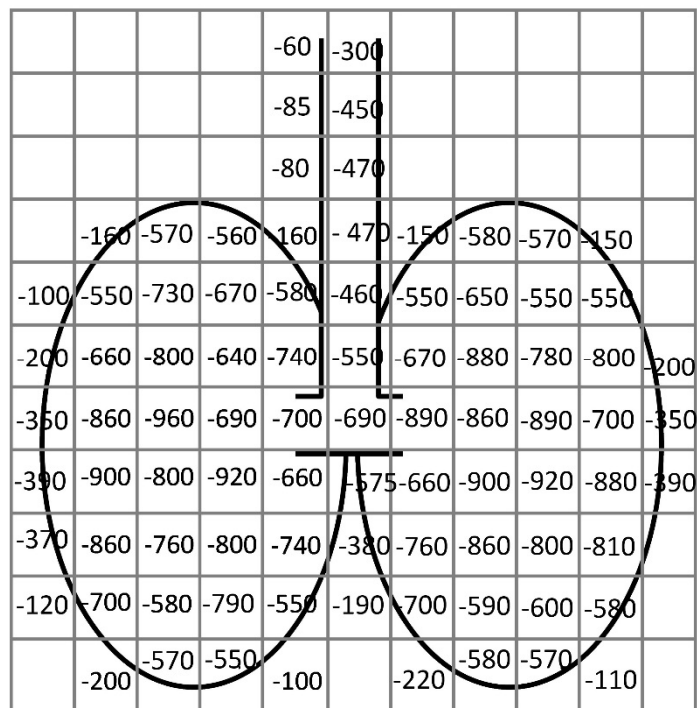


Abbildung 20.1 Exemplarische Darstellung einer Lungensegmentierung, bei der jeder Voxel einem HU-Wert zugeordnet wurde. Die Zahlenwerte entsprechen der Standard HU-Skala. Alle Voxel, die einen Zahlenwert in der Graphik aufweisen, sind Teil der Voxelliste der Lungensegmentation Quelle: Eigene Darstellung.



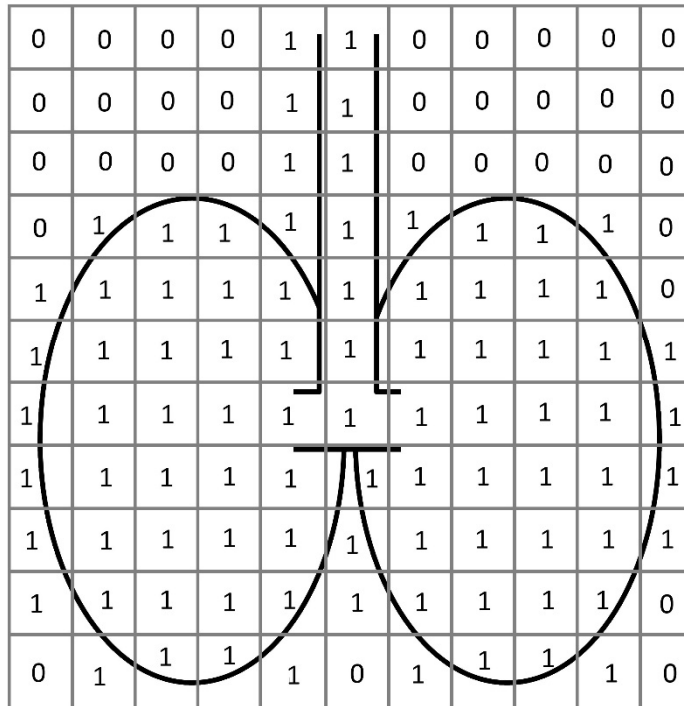


Abbildung 20.2 Beispiel des binarisierten Schnittbildes aus Abb. 20.1. Alle Voxel, die in der Liste der segmentierten Lunge aufgeführt wurden, erhalten den Zahlenwert 1. Alle anderen Voxel den Wert 0. Quelle: Eigene Darstellung.

## 2.9 Definition der Dichte

Die Dichte lässt sich nach der Definition von Volumen und Masse schnell ableiten, wobei sie sich aus den beiden vorangegangenen Parametern zusammensetzt. Die Dichte ist definiert als Masse pro Volumen und hat in dieser Arbeit die Einheit  $\frac{[HU]}{[mm^3]}$ .

$$Dichte = \frac{Masse [HU]}{Volumen [mm^3]}$$

Abbildung 21 Definition der Dichtefunktion.

## 2.10 Statistik

In dieser Arbeit wurde die Auswirkung einer medikamentösen Behandlung mit Metacholin, in einem Vergleich zwischen einer Kontrollgruppe und einer Asthmagruppe auf

die Lungenmorphologie untersucht. Dabei sollte die Nützlichkeit der verschiedenen Parameter „Volumen“, „Masse“ und „Dichte“ auf ihre Anwendbarkeit für potentielle Gruppenunterscheidungen hin evaluiert werden. Für die konkrete Versuchsauswertung mussten deshalb alle drei Parameter „Volumen“, „Masse“ und „Dichte“ jeweils vor und nach Gabe des Medikaments Methacholin innerhalb der Kontroll-Gruppe und der Asthma-Gruppe in diversen Gruppenvergleichen ausgewertet werden. In unserem Fall stellen sich dabei grundsätzlich zwei Konstellationen der Gruppenvergleiche dar, welche sich durch die Art der Stichproben ergaben. Dies sind abhängige- und unabhängige Stichproben, die sich wie folgt darstellen: Im gruppeninternen Vergleich sind die Werte abhängig voneinander (Vergleich zwischen KGVM versus KGNM und Vergleich AGVM versus AGNM). Im Vergleich der Gruppen gegeneinander geht man von unabhängigen Stichproben aus (vgl. Abb. 24), (Vergleiche KGVM versus AGVM; KGVM versus AGNM; AGVM versus KGNM; KGNM versus AGNM). Für solche Vergleiche werden in der Literatur die t-Tests für abhängige und für unabhängige Stichproben vorgeschlagen (Weiß 2010).

Abbildung 22 verdeutlicht visuell den oben geschilderten Sachverhalt.

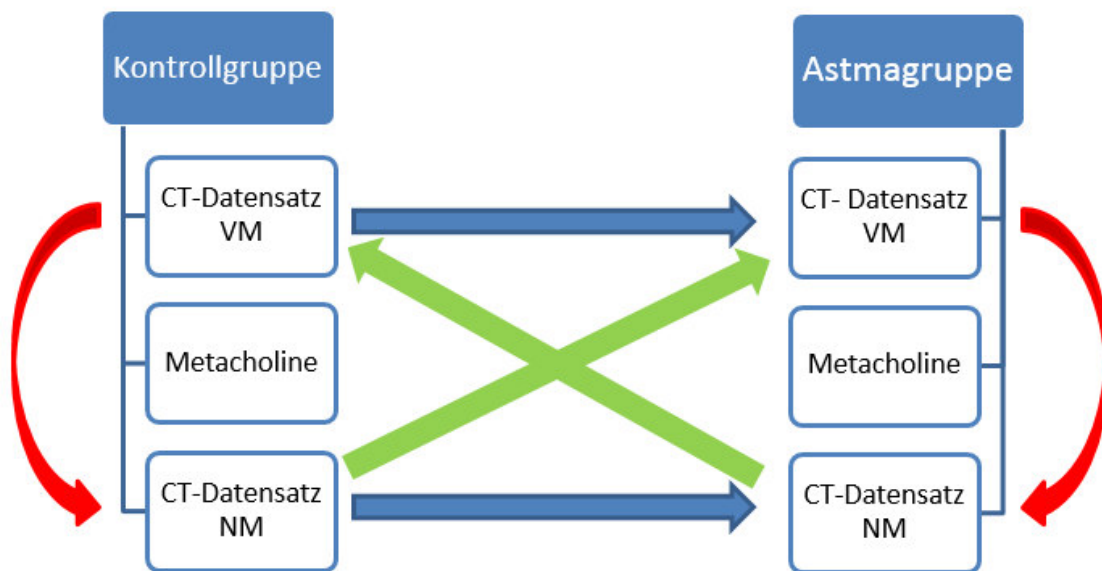


Abbildung 22 beschreibt das Kriterium für die Auswahl des jeweiligen t-Tests. CT-Datensatz VM stellt den Parameter vor der Gabe, CT-Datensatz NM nach der Gabe von Metacholin. Der rote Pfeil zeigt die Abhängigkeit des Parameters innerhalb der Gruppe und somit für die Anwendung des t-Test für verbundene Stichproben. Der blaue Pfeil stellt die Verbindung zwischen den beiden Therapiegruppen dar und steht somit exemplarisch für den t-Test für unverbundene Stichproben. Die grünen Pfeile sind der Vollständigkeit halber mit angegeben und stellen ebenfalls das Auswahlkriterium für den t-Test für unverbundene Stichproben dar. Quelle: Eigene Darstellung.

Bei der Anwendung aller t-Tests muss eine Normalverteilung der Stichproben vorliegen. Diese wurde in allen Gruppen anhand des Kolmogorov-Smirnov Test untersucht. Ferner musste die Homogenität der Varianzen für die unabhängigen Stichproben evaluiert werden was mit dem Levene-Test durchgeführt wurde. Nach der Überprüfung der Normalverteilung und der Homogenität der Varianzen wurde der jeweils zutreffende t-Test für abhängige Stichproben, oder bei den unabhängigen Stichproben - je nach Ergebnis des Levene Tests - der t-Test für gleiche oder für ungleiche Varianzen angewendet. Diese Vorgehensweise wurde für jeden einzelnen der Parameter „Volumen“, „Masse“ und „Dichte“ durchgeführt. Die t-Teststatistiken wurden bei einem Signifikanzniveau von 95% bestimmt. Die Statistiksoftware SPSS® Statistics-Software (IBM®, Version 21.0.0) wurde für die Berechnungen eingesetzt.

### 2.11 Definition des Mittelwertes

Da die t-Test Statistik die Vergleiche von Mittelwerten betrifft, hier zunächst Bemerkungen zum Mittelwert. Der Mittelwert, auch arithmetisches Mittel genannt, ist ein Lagemaß und entstammt der Terminologie der deskriptiven Statistik (Weiß 2010). Er beschreibt den Schwerpunkt der Werte, der zwischen dem kleinsten und größten Merkmalswert einer statistischen Reihe liegt. Prinzipiell gibt es verschiedene Methoden in der Mathematik um das Lagemaß zu berechnen, da es je nach Anwendungsgebiet unterschiedliche Anforderungen gibt. Hier wären als Beispiel der Modus und der Median zu nennen. In der vorliegenden Arbeit wurde mit dem arithmetischen Mittel gerechnet. Die Definition des arithmetischen Mittels stellt sich wie folgt dar:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

Abbildung 23 Definition des arithmetischen Mittels.

In der in Abbildung 23 gezeigten Formel beschreibt  $x_i$  mit  $i = 1, 2 \dots n$  die erhobenen Messwerte die durch den Stichprobenumfang  $n$  dividiert werden und den Mittelwert  $\bar{x}$  ergeben.

Der Mittelwert beeinflusst in seiner Funktion als Lagemaß die Verteilung einer beliebigen Merkmalsreihe und somit seine Darstellung. Bei schiefen Verteilungen wird der Mittelwert durch die starken Ausreißer in der Verteilung zu stark beeinflusst und gibt daher ein verkehrtes Bild wieder (Weiß 2010).

### 2.12 Definition der Standardabweichung

Eine weitere grundlegende Größe zur Beschreibung von Messergebnissen ist die Standardabweichung. Sie wird als Streuungsmaß eines Mittelwertes berechnet. Sie stellt „ (...) die Homogenität bzw. Heterogenität der Stichprobe dar“ (Weiß 2010). Um die Standardabweichung zu berechnen benötigt man vorher die Varianz, da die Standardabweichung als die Wurzel der Varianz definiert ist. Auch diese Werte wurden mit SPSS® berechnet. Für die Berechnung der Werte wurden folgende Formeln verwendet:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

Abbildung 24 Definition der Varianz  $s$ .

$$\sigma = \sqrt{s^2}$$

Abbildung 25 Definition der Standardabweichung  $\sigma$ .

### 2.13 Spannweite

Um die Spannbreite zu ermitteln wurde jeweils der kleinste Wert von dem größten Wert aller Volumen-, aller Masse- und aller Dichte-Werte subtrahiert.

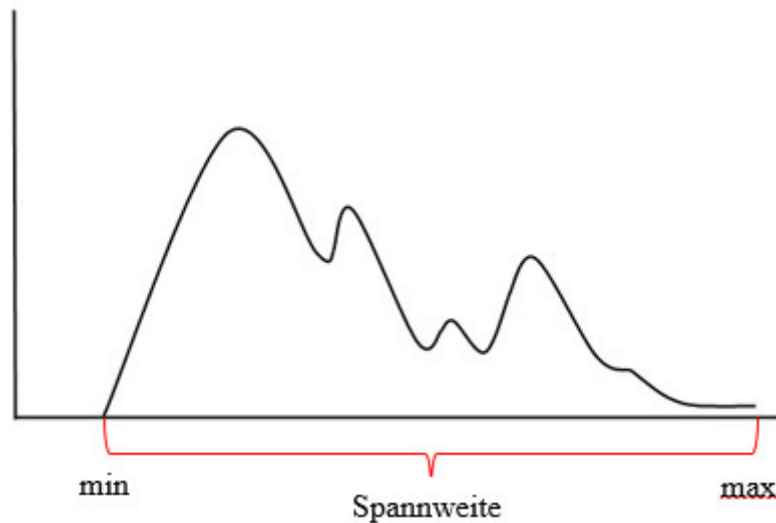


Abbildung 26 stellt schematisch die Spannweite dar. Quelle: Eigene Darstellung.

### 2.14 Definition Kolmogorov-Smirnov-Test

Der Kolmogorov-Smirnov-Test (im folgenden KS-Test) prüft die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Merkmale in einer Stichprobe. Aufgrund des Stichprobenumfangs von  $n=6$ , wurde der KS-Test dem Chi-Quadrat-Test vorgezogen. In der Literatur wurde der KS-Test mehrfach als geeignete Methode beschrieben (Toutenbourg 2008). Der Test wurde auf ein Signifikanzniveau von 0,05 festgesetzt, somit wird ab einem Wert größer als 0,05 eine Normalverteilung angenommen. Die Auswertungsergebnisse des KS-Test sind in Tabelle 2 des Ergebnisteils dargestellt.

$$K_n = \sup_{x \in \mathbb{R}} |F_0(x) - F_n(x)|$$

Abbildung 27 Teststatistik des KS-Tests.  $K_n$ = KS-Test, sup= Supremum (=kleinste obere Schranke),  $F_n$ = empirische Verteilungsfunktion,  $F_0$ = theoretische Verteilungsfunktion. Quelle: Duller 2008.

### 2.15 Levene Test

Der Levene-Test prüft die Varianzhomogenität der Stichproben, in dem er die Beträge der Abweichung der Mittelwerte jeder Gruppe berechnet (Rudolf & Kuhlich 2008, Bortz & Schuster 2010).

$$V = \frac{n - p}{p - 1} \frac{\sum_{j=1}^p n_j (\bar{y}_j - \bar{y})^2}{\sum_{j=1}^p \sum_{i=1}^{n_j} (y_{ji} - \bar{y}_j)^2} \approx F_{p-1; n-p}$$

Abbildung 28 Teststatistik des Levene-Tests. Mit:  $V$ = Resultat der Teststatistik,  $\bar{y}_j$  der Mittelwert von  $y_{ij}$  in Gruppe  $j$ ,  $\bar{y}$  der Mittelwert der  $y_{ji}$  über alle Gruppen  $n$  des Gesamtstichprobenumfangs,  $n_j$  der Umfang der Gruppe  $j$ ,  $p$  die Anzahl der Gruppen,  $F$ = Quantil der F-Test Verteilung. Quelle: Formel übernommen von MM Stat.

### 2.16 t-Test für abhängige Stichproben

Der t-Test für abhängige Stichproben setzt eine Gleichverteilung der Grundgesamtheit voraus (Bortz & Schuster 2010). Diese Prämisse wurde bereits mit dem KS-Test bestätigt. Abbildung 29 zeigt die Teststatistik des t-Tests für abhängige Stichproben.

$$t = \sqrt{n} \left( \frac{\bar{d}}{\sigma} \right)$$

Abbildung 29 t-Test für abhängige Stichproben. Mit  $n$  = Stichprobenumfang,  $d$  = Mittel der Differenzwerte und  $\sigma$  = Standardabweichung. Quelle: Bortz & Schuster 2010.

### 2.17 t-Test unabhängige Stichproben

Die Voraussetzung, derselben Varianz, um den t-Test für unabhängige Stichproben durchführen zu können, sind mit dem Levene-Test bereits bestätigt worden. Bei inhomogenen Varianzen muss ein alternativer Test der keine homogenen Varianzen voraussetzt, z.B. der Welch-Test, angewendet werden (Weiß 2010).

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sigma \cdot \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Abbildung 30 t-Test für unabhängige Stichproben. Mit  $\bar{x}$  = Mittelwert Stichprobe 1,  $\bar{y}$  = Mittelwert Stichprobe 2,  $\sigma$  = Standardabweichung,  $n_1$  = Stichprobenumfang Gruppe 1 und  $n_2$  = Stichprobenumfang Gruppe 2. Quelle: Weiß 2010.

## 2.18 Ein- und Zweiseitige t-Tests

In der Durchführung des t-Test kann man die Hypothese einseitig oder zweiseitig testen. Eine einseitige Fragestellung setzt eine gerichtete Hypothese voraus. Eine solche gerichtete Hypothese wäre z.B.:  $H_0: \mu_1 \leq \mu_2$  und  $H_1: \mu_1 > \mu_2$ . Diese Formulierung lässt nur eine Aussage über die Richtung der Mittelwerte ( $\mu_1$  und  $\mu_2$ ) zu. In unserem Fall würde eine solche Auslegung der Hypothesen folgendes bedeuten: Die Nullhypothese  $H_0$  besagt, dass der Mittelwert der Grundgesamtheit  $\mu_1$  kleiner oder gleich  $\mu_2$  ist. Somit ist eine Richtung vorgegeben. Man könnte die Hypothesen aber auch anders herum formulieren. Geht es um Unterschiede in einem Gruppenvergleich, muss laut Bortz und Mitarbeiter immer zweiseitig getestet werden, wobei eine ungerichtete Hypothese formuliert werden muss (Bortz & Schuster 2010).

Der t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben bei zweiseitiger Fragestellung prüft folgende ungerichtete Hypothesen:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 \qquad \text{und} \qquad H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

Der Buchstabe  $\mu$  beschreibt den Mittelwert der jeweiligen Grundgesamtheit. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) besagt, dass die beiden Mittelwerte der Grundgesamtheiten ( $\mu_1$  und  $\mu_2$ ) trotz Medikamentengabe gleich sind. Bei der Alternativhypothese ( $H_1$ ) wird davon ausgegangen, dass es einen Unterschied der Mittelwerte abhängig von der Medikamentengabe gibt.

Die ermittelten t-Werte mussten früher, bevor die Statistik mit der Hilfe von Computerprogrammen berechnet wurden, anhand von Tabellen, in denen abhängig von dem Freiheitsgrad mit dem für das Signifikanzniveau kritischen Wert, abgelesen werden (Bortz & Schuster 2010). Heutzutage übernimmt diesen Schritt die Statistiksoftware

und berechnet zunächst intern den t-Wert. Anschließend erfolgt die sogenannten p-Wert-Berechnung (p-value, probability value, Wahrscheinlichkeitswert), auch Signifikanzwert genannt, der auf der Basis der Teststatistik errechnet wird. Abhängig von der Größe des p-Werts wird die Nullhypothese verworfen oder angenommen.

Um nun zu bewerten, ob ein Unterschied zwischen den verschiedenen experimentellen Maus-Gruppen vorhanden ist oder nicht, wurde die folgende zusätzliche Definition verwendet. Ein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen wird als sinnvoll angesehen, wenn der p-Wert kleiner oder gleich 0,05 und die absolute Differenz zwischen zwei Mittelwerten gleich oder größer als 25% des Bereiches aller jeweils gefundenen Volumen, Masse und Dichte-Werte (Parameter-Differenz) sind. In dieser Studie ist die Parameter-Differenz als  $> 0,25$  festgelegt.



### 3. Ergebnisse

Das Ergebnis Kapitel ist wie folgt aufgebaut: Es wird mit der visuellen Auswertung der VCT Bilder begonnen, anschließend wird mit der Beschreibung der Diagramme für die Parameter Volumen, Masse und Dichte fortgesetzt. Diesem Abschnitt folgt die Auswertung der Statistik, welche in dem ersten Teil die Ergebnisse des KS-Test und des Levene-Test jeweils in Form einer Tabelle fest hält. Anschließend folgt der zweite Teil mit den Ergebnissen der t-Tests für die diversen Gruppenvergleiche. Diese Ergebnisse werden zur besseren Übersicht in zwei Vergleichstabellen dargestellt.

#### 3.1 Visuelle Auswertung der VCT-Bilder an der AW

Die visuelle Auswertung der akquirierten Bilder erfolgte an der AW. Es wurden jeweils die Bilder folgender Gruppen: KG VM vs. KG NM; KG VM vs. AG VM; KG VM vs. AG NM; KG NM vs. AG VM; KG NM vs. AG NM; AG VM vs. AG NM miteinander verglichen. Von der reinen Betrachtung des Bildes konnte ebenfalls eine verwertbare Aussage hinsichtlich der Gruppenunterschiede getroffen werden. Die verschiedenen Bildvergleiche werden in einer Übersicht in Abbildung 31 dargestellt. Die Bilder sind in denselben Fenster-Weiten-Werten und Fenster-Zentrums-Level-Werten dargestellt, so dass sie miteinander verglichen werden können.

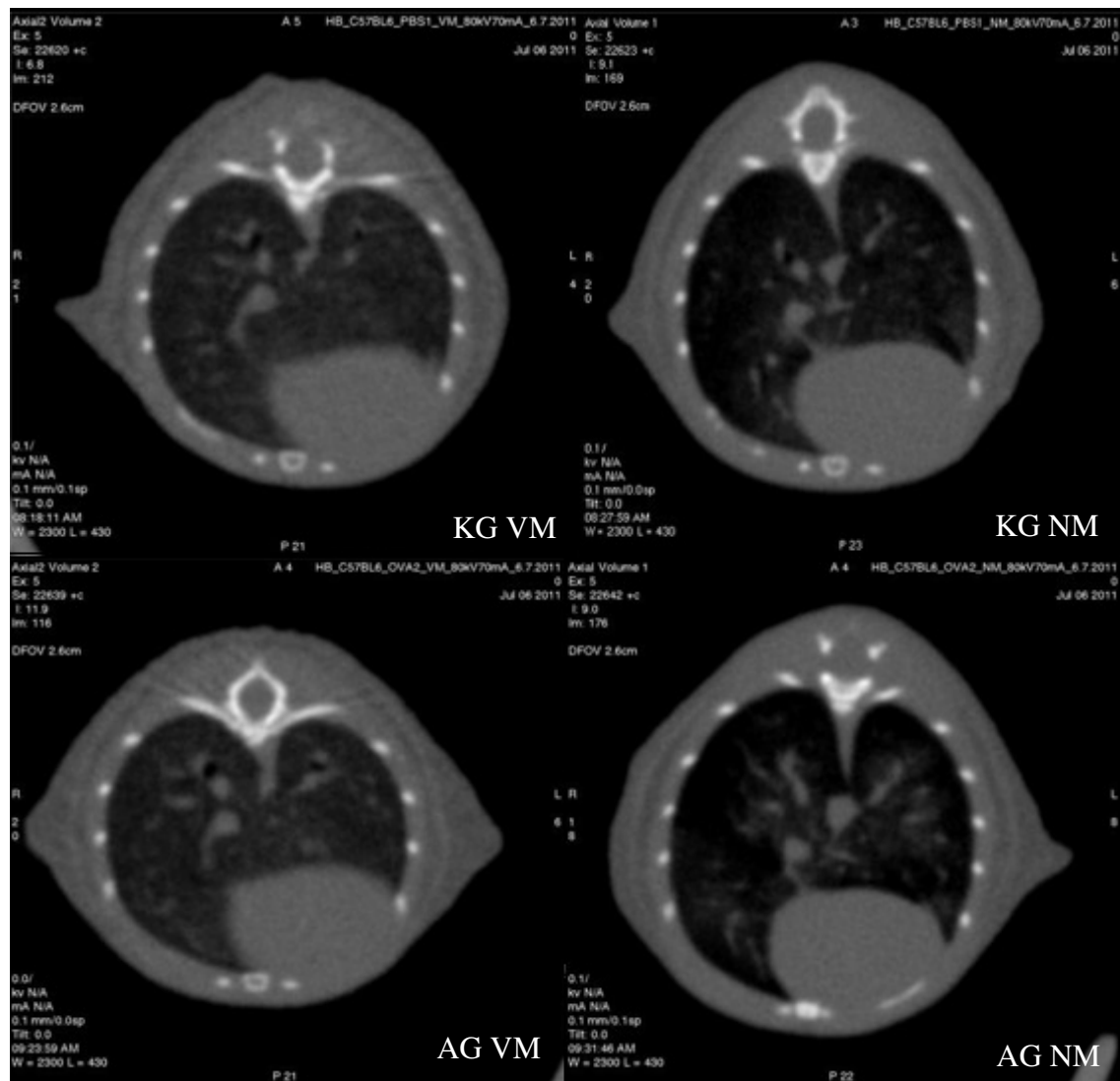


Abbildung 31 zeigt rekonstruierte zweidimensionale Schnittbilder des VCT. Die oberen Bilder stammen von einer Maus aus der Kontrollgruppe und die unteren aus der Asthmagruppe. Links werden jeweils Aufnahmen vor der Gabe von Methacholin und rechts die Aufnahmen nach der Gabe dargestellt. Der Fenster-Weiten-Wert beträgt in allen Bildern 2300 „HU“. Der Fenster-Zentrums-Wert beträgt in allen Darstellungen „430“ HU. Somit sind alle Bilder miteinander objektiv vergleichbar. Man beachte, dass es sich hier nicht um Standard HU-Werte handelt, sondern um eine vom VCT Hersteller festgelegte eigene Skalierung handelt. Quelle: Eigene Aufnahmen.

Tabelle 1 stellt den visuellen, subjektiven Bildvergleich durch den Verfasser dieser Arbeit dar. Es wurden alle möglichen Kombinationen der vier Bildausschnitte (vgl. Abbildung 31) miteinander verglichen. Der blau hinterlegte Abschnitt der Tabelle stellt den Vergleich der luftreichen Bereiche, die sich im Bild als zusammenhängende dunkle (hypodense) Areale zeigen, dar. Im lila hinterlegten Abschnitt werden die helleren, luftärmeren Areale miteinander verglichen. Es wurden im Gruppenvergleich jeweils die Gruppen mit den luftreicheren Arealen rot eingefärbt. Die Gruppen mit den geringeren

Luftanteilen und somit helleren Arealen im Bild wurden grau eingefärbt. Um einen visuellen Unterschied zwischen den Bildern zu finden, benötigt man die Kombination aus beiden durchgeführten Vergleichen. Es konnten keine Unterschiede in den helleren, luftärmeren Bereichen zwischen KG NM und AG NM gefunden werden. Bei dem Vergleich der Größe der zusammenhängenden dunklen, luftreicheren Areale konnten in folgenden Gruppen: AG VM vs. KG VM und AG NM vs. KG NM keine visuellen Unterschiede festgestellt werden.

Visuelle Bildvergleiche					
		Helle Areale (luftarm)			
		KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
Zusammenhängende dunkle Areale (luftreich)	KG VM	-	KG VM heller KG NM	AG VM heller KG VM	KG VM heller AG NM
	KG NM	KG NM > KG VM	-	AG VM heller KG NM	gleich
	AG VM	gleich	KG NM > AG VM	-	AG VM heller AG NM
	AG NM	AG NM > KG VM	gleich	AG NM > AG VM	-

Tabelle 1 stellt alle möglichen Bildvergleiche und deren optische Beurteilung dar.

### 3.2 Beschreibung der Volumetrie

In Abbildung 32 wird das Diagramm der Lungenvolumen dargestellt. Auf der x-Achse werden die Versuchsgruppen in *vor* und *nach* Methacholingabe eingeteilt. Dabei ist die Kontrollgruppe in blau- und die Asthmagruppe in grau dargestellt. Die rote Umrandung beschreibt die Gabe von Methacholin. Die y-Achse beschreibt die Zahlenwerte des

Volumens. Es wurden die Mittelwerte der einzelnen Gruppen berechnet und für jede Gruppe als Balken aufgetragen. Die Standardabweichung der einzelnen Gruppen wird jeweils als Fehlerindikator in den einzelnen Balken angezeigt. Man sieht einen Unterschied des Lungenvolumens vor und nach Methacholingabe in den beiden Versuchsgruppen. Eine Differenz zwischen den beiden Gruppen nach Methacholingabe ist fast nicht feststellbar. Die Standardabweichungen innerhalb der Kontroll- und Asthma-Gruppen nach der Methacholingabe liegen sehr nah beieinander und sind daher schwierig abzugrenzen.

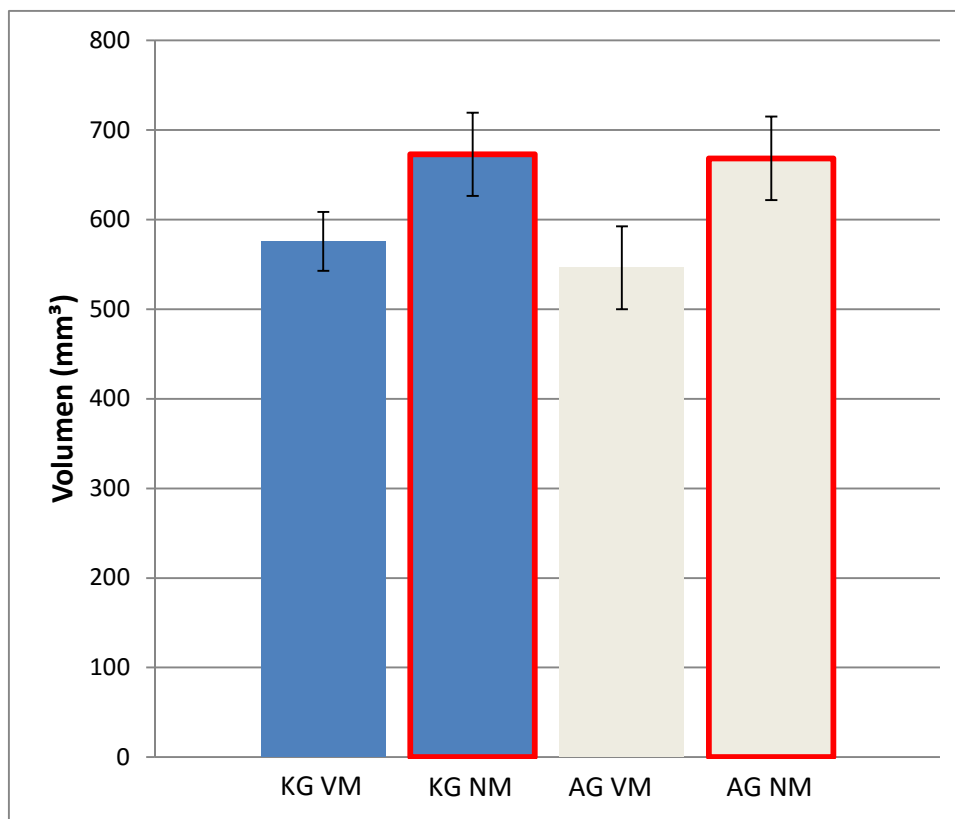


Abbildung 32 Das Diagramm zeigt den Mittelwert des Volumens der einzelnen Gruppen. Der blaue Balken steht für die Kontrollgruppe. Der hellgraue für die Asthmagruppe. Die rote Umrandung steht für die jeweilige Gruppe nach Methacholingabe. Der Fehlerindikator beschreibt die Standardabweichung der jeweiligen Gruppe.

### 3.3 Beschreibung des Masse Diagrammes

In Abbildung 33 wurden die Berechnungen der Masse im Stil eines Säulendiagramms dargestellt. Nach der Berechnung der Mittelwerte wurden diese in der jeweiligen Gruppe als Balken dargestellt und mit der Standardabweichung als Fehlerindikator in der jeweiligen Gruppe angezeigt. Es fällt auf, dass die Fehlerindikatoren relativ groß sind und sich so die Standardabweichungen aller Gruppen überschneiden. Die Differenz der Massen vor und nach Gabe von Methacholin der Kontrollgruppe als auch der Asthmagruppe sind ebenfalls nur gering ausgeprägt.

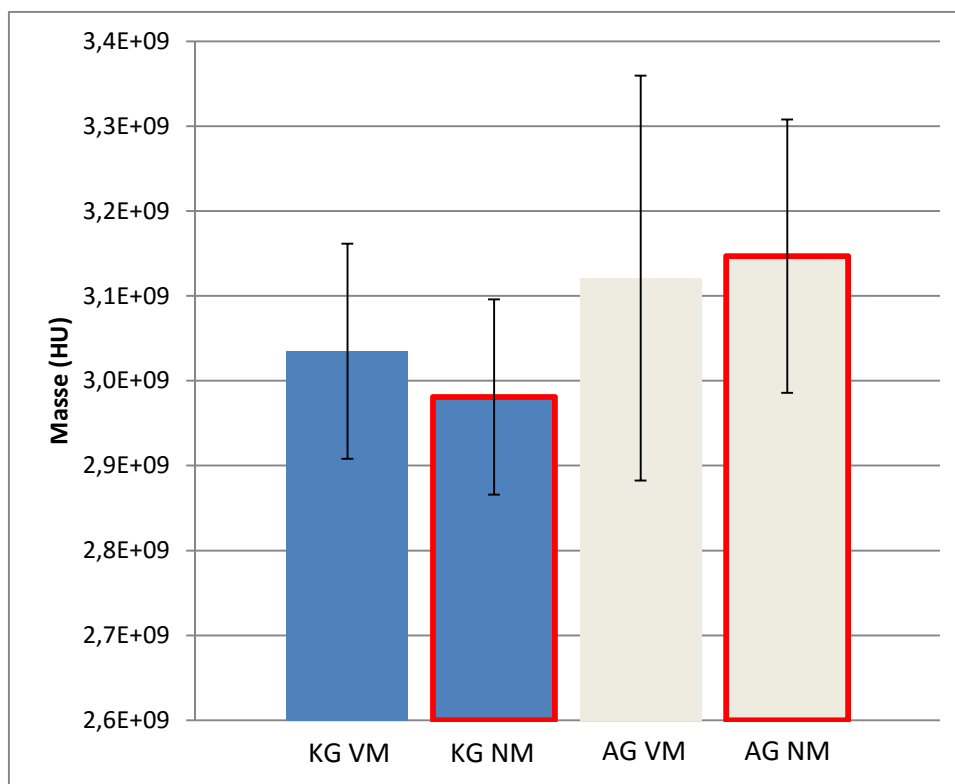


Abbildung 33 Das Diagramm zeigt die Mittelwerte der Massen der einzelnen Gruppen. Die blaue Säule steht für die Kontrollgruppe. Der hellgraue für die Asthmagruppe. Die rote Umrandung steht für die jeweilige Gruppe nach Methacholingabe. Der Fehlerindikator beschreibt die Standardabweichung der jeweiligen Gruppe.

### 3.4 Beschreibung des Dichte Diagrammes

In Abbildung 34 werden die Mittelwerte der Dichte der einzelnen Gruppen als Säulendiagramm dargestellt. Die Fehlerindikatoren, welche die Standardabweichung anzeigt, sind kompakt und lassen sich innerhalb einer Versuchsgruppe voneinander abgrenzen. Innerhalb der Versuchsgruppen besteht eine ausreichende Differenz zwischen den Werten vor und nach der Gabe von Methacholin.

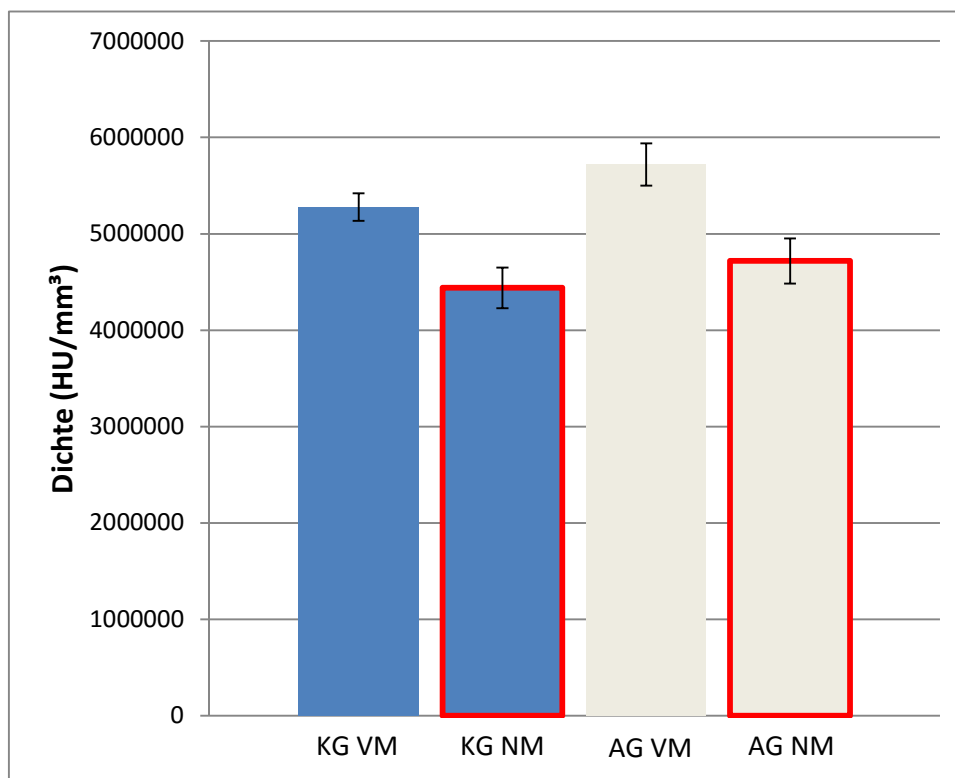


Abbildung 34 Das Diagramm zeigt den Mittelwert der Dichte der einzelnen Gruppen. Der blaue Balken steht für die Kontrollgruppe. Der hellgraue für die Asthmagruppe. Die rote Umrandung steht für die jeweilige Gruppe nach Methacholingabe. Der Fehlerindikator beschreibt die Standardabweichung der jeweiligen Gruppe.

### 3.5 Ergebnis des KS-Tests

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse des KS-Test. Der Test ist so ausgelegt, dass über einem Signifikanzniveau von 0,05 der Test signifikant und die Verteilung damit Normalver-

teilt ist. Wie der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen ist, trifft dies auf alle hier getesteten Gruppen zu.

Gruppe	Signifikanz laut KS-Test
Volumen	
KG VM	0,989
KG NM	0,684
AG VM	0,997
AG NM	0,960
Masse	
KG VM	0,967
KG NM	0,984
AG VM	0,687
AG NM	0,679
Dichte	
KG VM	0,780
KG NM	0,926
AG VM	0,992
AG NM	0,500

Tabelle 2 Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov Tests.

### 3.6 Ergebnis des Levene-Tests

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des Levene-Tests. Das Signifikanzniveau ist auf 0,05 festgelegt und somit sind alle p-Werte größer 0,05 signifikant. In diesem Fall bedeutet ein p-Wert größer 0,05, dass sich die Varianzen nicht unterscheiden und der t-Test für homogene Varianzen angewendet werden kann.

Gruppen	Signifikanz laut Levene-Test
<b>Volumen</b>	
KG VM – AG VM	0,455
KG NM – AG NM	0,973
KG VM – AG NM	0,737
KG NM – AG VM	0,818
<b>Masse</b>	
KG VM – AG VM	0,403
KG NM – AG NM	0,249
KG VM – AG NM	0,365
KG NM – AG VM	0,345
<b>Dichte</b>	
KG VM – AG VM	0,404
KG NM – AG NM	0,795
KG VM – AG NM	0,228
KG NM – AG VM	0,949

Tabelle 3 Ergebnisse des Levene-Tests.

### 3.7 Ergebnis der t-Tests und Vergleich der Mittelwerte

Tabelle 4 zeigt eine aus den Mittelwerten und p-Werten bestehende Vergleichstabelle für die einzelnen Therapiegruppen. Die absolute Differenz zwischen den errechneten Mittelwerten wurde blau hinterlegt. KG VM steht für Kontrollgruppe vor Metacholin-



gabe und KG NM für Kontrollgruppe nach Metacholingabe. Das gleiche gilt für die Asthmagruppe mit der Bezeichnung AG VM und AG NM. Die p-Werte der einzelnen Gruppen wurden lila hinterlegt. Die Gruppen können statistisch signifikant voneinander unterschieden werden, wenn der p-Wert  $\leq 0,05$  ist. Die rot markierten Werte stellen keine Signifikanz dar. Die Werte sind in den drei Gruppen Volumen, Masse und Dichte unterteilt. Die Vergleichstabelle beinhaltet alle möglichen Kombinationen an Gruppenvergleichen der Gruppen untereinander.

Volumen				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,017	0,235	0,003
KG NM	97,37	-	0,001	0,867
AG VM	29,32	126,68	-	0,006
AG NM	92,73	4,64	122,05	-
Masse				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,460	0,453	0,210
KG NM	5,39540E+07	-	0,224	0,067
AG VM	8,62683E+07	1,40222E+08	-	0,871
AG NM	1,12058E+08	1,66012E+08	2,57894E+07	-
Dichte				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,001	0,002	0,001
KG NM	838170,48	-	< 0,001	0,056
AG VM	442223,18	1280393,67	-	< 0,001
AG NM	559678,15	278492,33	1001901,33	-

Tabelle 4 zeigt eine aus den Mittelwerten und p-Werten bestehende Vergleichstabelle für die einzelnen Therapiegruppen.

Tabelle 5 beinhaltet die Mittelwerte aus Tabelle 4 in Prozent der Spannbreite ausgedrückt. Nach der Berechnung der Spannbreite wurden die Mittelwerte durch die Spannbreite dividiert. Die dargestellten Zahlen stellen somit den relativen Anteil des Mittelwerts an der Spannbreite dar. Es wurde festgelegt, dass man Gruppen an ihren Mittelwerten unterscheiden kann, wenn die Differenzen der Mittelwerte  $> 0,25$  betragen. Die rot markierten Werte stellen Mittelwerte  $< 0,25$  dar und sind somit zu klein, um zwei Gruppen voneinander zu unterscheiden.

Volumen				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,017	0,235	0,003
KG NM	0,336	-	0,001	0,867
AG VM	0,101	0,437	-	0,006
AG NM	0,320	0,016	0,421	-
Masse				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,460	0,453	0,210
KG NM	0,079	-	0,224	0,067
AG VM	0,126	0,205	-	0,871
AG NM	0,164	0,243	0,038	-
Dichte				
	KG VM	KG NM	AG VM	AG NM
KG VM	-	0,001	0,002	0,001
KG NM	0,454	-	$< 0,001$	0,056
AG VM	0,239	0,693	-	$< 0,001$
AG NM	0,303	0,151	0,543	-

In Tabelle 5 sind die in Tabelle 4 gezeigten Mittelwerte in Prozent der Spannbreite ausgedrückt.

## 4. Diskussion

Die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung war, ob es möglich ist, mittels einer automatischen Auswertung von CT-Bildern die Lungenmorphologie der Kontrollgruppe im Vergleich mit der Asthmagruppe zu unterscheiden. Das dazu verwendete IDL-Programm zur Lungensegmentierung wurde in der Dissertation von Melanie Dietz (Dietz 2013) bereits positiv evaluiert.

### 4.1 Visuelle Auswertung der VCT-Bilder an der AW

Die visuelle Auswertung der VCT-Bilder an der AW stellt ein sehr subjektives und benutzerabhängiges Verfahren zur Beurteilung der CT-Bilder dar. Abhängig von der Erfahrung des Betrachters werden unterschiedliche Strukturen in den Bildern wahrgenommen. Die Bildvergleiche in Tabelle 1 des Ergebnisteils wurden durch den Autor dieser Arbeit vorgenommen und stellen daher seine subjektive Einschätzung dar. Um eine objektivere Aussage treffen zu können, müssten die Bildvergleiche von mehreren Personen unabhängig voneinander durchgeführt, und anschließend statistisch ausgewertet werden. Auf solch eine „Urteilsübereinstimmungstestung“, im Englischen „inter-rater-reability“, mittels der statistischen Methode z.B. des Cohens Kappa wurde explizit verzichtet (Weiß 2010). Die Prämisse der Bildvergleiche war, wenn man einen visuellen Unterschied findet, muss man diese auch durch eine numerische Methode beschreiben und unterscheiden können. Der Vergleich mittels numerischen Methoden stellt eine reproduzierbare und objektive Vorgehensweise dar und ist deshalb der manuellen Betrachtung vorzuziehen. Bei dem durch den Autor durchgeführten Vergleichen der hellen, luftärmeren Bereiche konnten alle Gruppen, bis auf KG NM vs. AG NM, visuell voneinander unterschieden werden. Die optische Homogenität von KG NM vs. AG NM resultiert aus der Wirkung des Methacholins, welches aufgrund seines starken obstruktiven Effekts die Luft in der Lunge einschließt und die Unterschiede, die durch die Sensibilisierung der Asthma-Maus auf Ovalbumin erkennbar wären, vollständig überlagert. Bei dem Vergleich der zusammenhängenden dunklen, luftreichen Areale in der Lunge kommt dieser Effekt bei KG NM vs. AG NM ebenfalls zu tragen. Weiterhin erscheint bei dieser Gegenüberstellung KG VM vs. AG VM ebenfalls gleich, sodass kein Unterschied festgestellt werden kann. Der gesamte Bildvergleich zeigt, dass die Kombination aus beiden Parametern benötigt wird um die Bilder sicher visuellen zu unterscheiden.

### 4.2 Visuelle Beschreibung und Untersuchung der Gruppenunterschiede anhand der Parameter Volumen, Masse und Dichte

Im Vergleich der drei Parameter Volumen, Masse und Dichte gab es große qualitative Differenzen hinsichtlich der Unterscheidungsmöglichkeit zwischen den verschiedenen experimentellen Mausgruppen.

#### 4.2.1 Volumen

Bei Betrachtung des Parameters Volumen, konnten folgende Gruppen: KG VM vs. KG NM; KG VM vs. AG NM; KG NM vs. AG VM und AG VM vs. AG NM anhand des p-Werts voneinander unterschieden werden. Die Kombination aus KG VM vs. AG VM und KG NM vs. AG NM konnten mittels der p-Werte nicht voneinander unterschieden werden. Zu diesem Schluss kommt man bei der Betrachtung der p-Werte aus Tabelle 4. Die gezeigten p-Werte unterstützen die Annahme, dass bis auf KG VM vs. AG VM und KG NM vs. AG NM, alle anderen Gruppen anhand des Lungenvolumens, mit einer Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ , unterschieden werden können. Zur Unterscheidung der Gruppen anhand des Mittelwertes, wurde in Kapitel 3.7 folgende Definition festgelegt: die Gruppen können anhand ihrer Mittelwerte unterschieden werden, wenn die Differenzen der Mittelwerte  $> 0,25$  beträgt. Die Differenzen der Mittelwerte der vier Gruppen, die voneinander abgegrenzt werden konnten, lagen über 0,25. Somit können diese Gruppen ebenfalls anhand dieses Parameters voneinander differenziert werden. Die Gruppen KG VM vs. AG VM und KG NM vs. AG NM haben Mittelwertsdifferenzen  $< 0,25$  und können deshalb auch mit diesem Vergleich nicht auseinander gehalten werden. Dies bedeutet für das Lungenvolumen, dass dieser kein ausreichend guter Parameter ist, um die verschiedenen Lungenmorphologien sicher voneinander zu unterscheiden. Dieser Umstand ist damit zu erklären, dass das Volumen bei jedem Phänotyp ein individueller Wert ist und somit bei jeder Maus unterschiedlich ausfällt. Das Volumen hängt von individuellen Faktoren wie Größe, Gewicht und Alter des Individuums ab.

Ferner kann man sagen, dass selbst bei Gleichheit der gerade genannten individuellen Parameter, wie Größe oder Gewicht, trotzdem jede Maus unterschiedlich ist. So kann es z.B. sein, dass Maus A ein größeres Lungenvolumen hat als Maus B, obwohl Größe,

Gewicht und Alter identisch sind. Vom Volumen her kann man keine Unterschiede machen, da dieser Parameter eine zu große Schwankungsbreite beinhaltet. Dieser Umstand zeigt, dass die Einflüsse die durch das Experiment verursacht werden, im Verhältnis zur individuellen Schwankungsbreite der Mäuselungen zu gering ist, als dass man die Mausgruppenunterschiede noch erkennen könnte. In der Literatur gibt es Erkenntnisse über die Auswirkung von ethnischer Abstammung, Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körperfettanteil eines Individuums auf die Größe des Lungenvolumens (Stock & Quanjer 1995, Jones & Nzekwu 2006, Come et al. 2013). So haben Frauen im Durchschnitt ein kleineres Lungenvolumen als Männer (Come et al. 2013). Der Autor dieser Arbeit vermutet aufgrund dieser Erkenntnisse parallelen zu Mäusen. In der Literatur konnte keine Publikation, die die Abhängigkeit des Parameters Volumen von individuellen Faktoren bei Mäusen beschreibt, gefunden werden. Wenn man diese vielfältigen individuellen Unterschiede betrachtet, wird die Schwankungsbreite des Parameters Volumen verständlicher.

### 4.2.2 Masse

Die Ergebnisse aus Tabelle 3 des Parameters Masse zeigen, dass mittels des p-Werts kein einziger Gruppenunterschied festgestellt werden konnte. Es gibt keine statistische Korrelation zwischen der Masse und der Veränderung der Lungenmorphologie. Auch die Differenzierung anhand der minimalen Mittelwertunterschiede von  $> 0,25$  ergaben, dass keine Aussage zu Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen getroffen werden konnte. Der Parameter Masse ist ebenfalls abhängig vom Phänotyp der einzelnen Maus und somit individuell zu unterschiedlich, so dass er keinen haltbaren Messwert zur Beurteilung darstellt. Wie in Punkt 4.2.1 bereits diskutiert, gibt es unterschiedliche Begründungen wieso ein Parameter nicht herangezogen werden kann um Gruppenunterschiede festzustellen. Über die Änderung des Parameters Masse in Abhängigkeit von individuellen Faktoren gibt es in der Literatur keine gesicherten Erkenntnisse, jedoch erscheint es plausibel dass sich dieser Parameter ebenfalls mit den unter 4.2.1 genannten Faktoren verändert. Diese Vermutung könnte in weiteren Studien noch genauer untersucht werden.

### 4.2.3 Dichte

Aufgrund der individuellen Unterschiede in den beiden Parametern Volumen und Masse wurde eine Normierung auf die Dichte vorgenommen und die damit einhergehende Normierung der Unterschiede angestrebt. Die Idee hinter der Überlegung der Dichte war, dass zwar jedes Individuum unterschiedlich große- und schwere Lungen hat, die Dichte jedoch relativ gleich sein könnte. Diese Annahme bestätigte sich auch im Verlauf der Untersuchung. Bis auf die Vergleichsgruppe KG NM vs. AG NM konnte jede Gruppe anhand des p-Werts (vgl. Tabelle 4) statistisch signifikant voneinander unterschieden werden. Zieht man den subjektiven visuellen Bildvergleich aus Abbildung 31 und Tabelle 1 heran, wird deutlich, dass optisch ebenfalls keine Differenzierung von KG NM vs. AG NM vorgenommen werden konnte. Wie in Kapitel 4.1 beschrieben liegt dies an der Wirkung des Methacholins, welches die Bilder optisch gleich erscheinen lässt. Zieht man die minimale Mittelwertdifferenz von  $> 0,25$  als Kriterium zur Gruppenunterscheidung heran, so kann man alle Gruppen bis auf KG VM vs. AG VM und KG NM vs. AG NM mit dieser Methode voneinander differenzieren. Bei KG VM vs. AG VM liegt der Wert der Mittelwertdifferenz bei 0,239 und somit nicht sehr weit von den geforderten 0,25 weg. Im Gegensatz dazu hat KG NM vs. AG NM eine Mittelwertdifferenz von 0,151 und ist somit deutlich von der Grenze von 0,25 entfernt. Die Dichte war somit in dieser Arbeit der beste Parameter um Gruppen anhand ihrer Lungenmorphologie voneinander zu unterscheiden.

### 4.3 Vergleich fraktale Charakterisierung vs. Dichtebestimmung

In einer Publikation von Obert und Mitautoren wurde mit demselben, hier vorgestellten, Mausmodell die fraktale Dimension der vier Maus-Gruppen errechnet (Obert et al. 2012). Ziel jener Untersuchung war es, anhand der fraktalen Dimension, Unterschiede in der Lungenmorphologie zu beschreiben. Die Klassifizierung mittels der fraktalen Dimension wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Obert et al. haben fraktale Dimensionen für unterschiedliche HU-Bereiche errechnet. Für den hier angestellten Vergleich zwischen den beiden Arbeiten wurde die Maske  $L_{\text{soft}}$  herangezogen, da diese in dem gleichen HU-Bereich wie der Methode dieser Arbeit liegt. Nach der Segmentierung der Lungen, wurden alle Voxel die in dem Fenster von -1000 bis -400 Hounsfield-Einheiten lagen zu einer Maske  $L_{\text{soft}}$  zusammengefasst. Anschließend wurde die fraktale

Dimension  $D_{\text{soft}}$  mittels einer Masse-Radius-Analyse ausgerechnet. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung von  $D_{\text{soft}}$  aus der Arbeit von Obert und Mitautoren (Obert et al. 2015) sind identisch mit denen dieser Arbeit. Diese Untersuchung stützt die Aussage der in dieser Arbeit gewonnenen Daten. Die Frage die aufkommt ist, ob bei fast gleicher Testgüte des Parameter Dichte, die sehr viel aufwendigere Berechnung der fraktalen Dimension vorgenommen werden muss, oder ob es genügt, die wesentlich schnellere Bestimmung der Dichte vorzunehmen, falls es nur auf eine Klassifizierung ankommt.

In der Literatur gibt es ähnliche Methoden wie die in dieser Arbeit durchgeführten. Die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden 2012 durchgeführt und zeitlich vor dem Erscheinen der Publikation von Changani et al. (2013) abgeschlossen. Sie wurden völlig unabhängig von den Arbeiten in der Literatur durchgeführt. Changani et al. haben mit einem vergleichbaren Mausmodell welches eine akute allergische Atemwegsentszündung hervorruft gearbeitet (Changani et al. 2013). Das Mausmodell unterscheidet sich in dem verwendeten Allergen: So handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um das Protein Ovalbumin, während Changani et al. ein HDM-Protein (house dust mite – Hausstaubmilbe) verwenden. Weitere Unterschiede zur vorliegenden Arbeit bestehen in der verwendeten Segmentierungssoftware, einem weniger hochauflösendem CT und einer Narkose mit Isofluran. Die Ergebnisse der CT-Auswertungen von Changani et al. zeigen, übereinstimmend mit der vorliegenden Arbeit, ebenfalls eine Dichteerhöhung der Asthma-Mäuse im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Jobse et al. haben Ratten auf HDM sensibilisiert, eine Isofluran-Narkose verabreicht und anschließend CT-Aufnahmen durchgeführt (Jobse et al. 2009). Die Arbeit von Jobse et al. zeigt ebenfalls eine Dichteänderung im Vergleich zur Kontrollgruppe in ihren Untersuchungen. Hierbei ist die Dichte sowohl in der Arbeit von Changani et al. als auch von Jobse et al. in Dichte-Diagrammen definiert und nicht, wie in der vorliegenden Arbeit, über  $[HU]/[mm^3]$ . Owrangi et al. untersuchten 97 ehemalige Raucher mit einem CT und MRT mit anschließender Berechnung von Dichte-Histogrammen, die mittels einer Hauptkomponentenanalyse, einer Methode aus der multivariaten Statistik, ausgewertet wurden (Owrangi et al. 2013). Die gewonnenen Daten sollen als Grundlage für eine Software zur automatischer Emphysem Bestimmung dienen. Owrangi et al. zeigen, dass sie mit dieser Software in der Lage sind, Emphysem Bewertungen vornehmen zu können. Die Arbeit von Owrangi et al. zeigt einen erfolgreichen Weg der Implementierung von experimentellen Daten in eine Software, die eine automatische Analyse von Schichtbildern nach spezifi-

scher Fragestellung vornimmt. Dieser Weg könnte auch in zukünftigen Untersuchungen mit dem hier vorgestellten Daten beschritten werden.

### 4.4 Beurteilung der IDL-Software

Nach gründlicher Untersuchung dieser Software in der Dissertation von Dietz (Dietz 2013) und der Feststellung, dass diese zuverlässig arbeitet, wurde die Segmentierungssoftware auch in dieser Arbeit eingesetzt. Die gewonnenen Erkenntnisse bei der Untersuchung der Parameter Volumen, Masse und Dichte und die plausible theoretische Erwartung im Vorfeld der Auswertung, unterstützen die Annahme, dass die Software korrekt gearbeitet hat. Bei der Segmentation von Lungen können verschiedene Segmentierungs-Methoden angewandt werden; eine grundlegende Übersicht wurde in der Einleitung gegeben. Wichtig ist hier, dass innerhalb einer Untersuchung mit derselben Methode gearbeitet wird, um eine Vergleichbarkeit der Werte vornehmen zu können. Gleiches gilt auch für die Rekonstruktionsalgorithmen mit denen die CT-Datensätze dargestellt werden. Hier würde man sonst wahrscheinlich verschiedene Daten erhalten, die untereinander aber auch wieder konsistent zu vergleichen wären (Boedeker et al. 2004).

### 4.5 Beurteilung der Gruppengröße der Versuchstiere

In der vorliegenden Untersuchung wurde mit insgesamt zwölf Tieren gearbeitet. Die Zielsetzung vor Beginn der Arbeit war, dass man mit der kleinstmöglichen Anzahl an Tieren ein statistisch tragbares Ergebnis erhalten wollte. Durch die Definition des Parameters Dichte und die damit einhergehende Normierung der individuellen Unterschiede ist dies gelungen, denn die p-Werte ermöglichen eine umfangreiche Differenzierung zwischen zahlreichen Gruppen. Weiterhin ist es ebenfalls eine ethische Frage, ob es bei einer anzunehmenden Ergebnisgleichheit gerechtfertigt wäre, mehr Tiere einzusetzen. Hier unterstützen uns die bei der Auswertung der Statistik erhaltenen p-Werte in der Annahme, dass trotz der kleinen Anzahl an Versuchstieren eine hinreichende statistische Signifikanz erreicht wurde.



### 4.6 Bedeutung der Ergebnisse und Anwendungsfelder

Die in dieser Arbeit herausgefundenen Grundlagen helfen dabei, eine automatische Bildanalyse anhand von festgelegten und evaluierten Parametern durchzuführen. Durch die exakte Definition der Parameter wird eine wiederholbare und objektive Untersuchung gewährleistet. Mit dem Auge sind manche diffizilen Unterschiede schwierig zu unterscheiden und bedürfen somit großer Sorgfalt und Erfahrung. An dieser Stelle könnte man mit einer automatisierten Routine objektivere und vergleichbarere Ergebnisse erhalten und dem Untersucher damit ein weiteres Instrument zur Diagnosestellung an die Hand geben. Dieser Vorgang führt ebenfalls dazu, dass die untersucherabhängige Bewertung vermindert wird. Aus diesem Grund könnte man in Zukunft einen routinemäßigen Einsatz solcher Software bei der radiologischen Lungenuntersuchung im Humanbereich anstreben, um seine Diagnose auf eine zweite Meinung zu stützen. Auch in der Forschung gibt es verschiedene sinnvolle Einsatzmöglichkeiten. So könnte man bei Kleinterversuchen mit großer n-Anzahl gut quantifizierbare Ergebnisse, aufgrund von streng reproduzierbaren Messungen, erhalten. Die Auswertung solcher Studien könnte ebenfalls vereinfacht werden, da bei Benutzung automatisierter Routinen keine statistische Absicherung der Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den einzelnen Beobachtern vorgenommen werden muss.

### 4.7 Ausblick

Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse können dazu beitragen, in Zukunft vollautomatische Segmentierungssoftware auf Basis des hier verwendeten IDL-Programms zu entwickeln, die eine Diagnose oder Detektion von auffälligen Arealen aufgrund der analysierten Daten zulässt. Dazu müsste die Software so weiterentwickelt werden, dass sie zusätzlich zur Segmentierungsoperation in einem zweiten Schritt eine Bewertung vornehmen kann. Bevor dieser Schritt durchgeführt werden kann, muss zunächst die Segmentierungsroutine vollautomatisch arbeiten, um eine bessere Effizienz und Zeiteinsparung zu erhalten. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Asthmagruppe nach der Methacholingabe mittels der Dichtebestimmung festgestellt werden. Dies ist mit der Wirkung des Methacholins zu erklären, da durch die Gabe dieses Medikaments schlechter die Luft ausgeatmet werden kann. Luft wird in der Bildgebung dunkel dargestellt und überlagert somit eventuelle Unter-

schiede. Hier könnte in einer zukünftigen Studie mit einem anderen Medikament, das eine Engstellung der Bronchialmuskulatur bewirkt, getestet werden, ob ein Unterschied in dieser Konstellation zu finden ist. Ein ebenfalls interessanter Ansatz wäre, die Software in der Diagnostik von Lungenkrankheiten wie der COPD oder der Lungenfibrose zu testen. Hierzu müsste ein geeignetes Versuchsdesign erarbeitet werden, das diese Krankheiten realistisch abdeckt. Im Humanbereich könnte man CT-Datensätze von Patienten mit „gesunden“ Lungen vergleichen, um zunächst Normwerte zu definieren und ebenfalls die Variabilität der Messergebnisse von Volumen, Masse und Dichte zu untersuchen. Anschließend könnte man einen Vergleich mit pathologischen Bildern von genau definierten Erkrankungen untersuchen, um die Software robuster gegen Fehler, wie z.B. die Falsch-Positiv-Rate oder Falsch-Negativ-Rate, zu machen. So könnte man in weiteren Untersuchungen die erhaltenen Daten besser einordnen und auswerten. Weiterhin wäre eine Verlaufsbeobachtung von Risikopatienten vorstellbar, um eine frühe Erkennung und Intervention anzustreben. Dies setzt jedoch weitere Studien zur Evaluierung der Software in den zu Untersuchenden Erkrankungen voraus. Die von Kuhnigk und Mitarbeiter entwickelte Prototyp-Software MeVisPULMO<sup>3D</sup> wurde kontinuierlich verbessert und wird mittlerweile zur Diagnose der COPD in der klinischen Forschung angeboten (Kuhnigk et al. 2005, Fraunhofer MEVIS 2013). In der Zukunft wird die Computerbasierte-Detektion/Diagnose in der radiologischen Bildgebung vermutlich eine größere Rolle einnehmen. Aufgrund der weltweit steigenden Tendenz von chronischen Lungenerkrankungen hat die frühzeitige Erkennung dieser Erkrankungen einen großen diagnostischen Vorteil (Bagci et al. 2012). Durch das große Interesse der medizinischen Forschung und der stetigen Weiterentwicklung werden immer leistungsfähigere Algorithmen entwickelt, die den heutigen Algorithmen überlegen sein werden. Diese Entwicklung bestätigt auch die Untersuchungen von Meziane und Mitarbeiter, die eine Steigerung der Sensivität des von ihnen Untersuchten Programms um 20 % innerhalb von zwei Programmversionen aufzeigten (Meziane et al. 2012). Die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA hat diesen Trend ebenfalls erkannt und ein Manual für die Zulassung solcher CAD-Systeme erarbeitet, welches nicht bindende Empfehlungen vorschlägt, welche Bedingungen die Systeme erfüllen sollten, um eine positive Zulassung zu erreichen. Diese beinhalten unter anderem die exakte Beschreibung des Algorithmus und des Softwaredesigns. Die Genauigkeit mit der der Algorithmus arbeitet ist ebenfalls ein elementarer Bestandteil des Manuals. Weiterhin spielt auch der Aspekt wie die Daten evaluiert wurden, z.B. an klinischen Daten oder an einem Phantom, eine

Rolle. Langfristig werden diese Systeme zu einer schnelleren Diagnose führen und die Arbeit des Radiologen erleichtern.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Versuch einer Unterscheidung von Lungenmorphologien in Asthmafragestellungen mittels automatischer Bildanalysesoftware vorgenommen. Die zu untersuchenden Parameter waren das Volumen, die Masse und die Dichte der Lunge. Diese Parameter wurden an zuvor in einer anderen Studie gewonnenen Daten aus einem Tierexperiment getestet. Dort wurden zwölf Mäuse zu gleichen Teilen in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Mäusen der Kontrollgruppe, die nur eine Scheinbehandlung erhielt. Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um eine Asthma-Gruppe, bei der anhand eines etablierten Modells Asthma induziert wurde. Bei allen Mäusen wurde nach der Bildgebung des Grundzustandes ein künstlicher Asthmaanfall mittels Methacholin ausgelöst und in der Bildgebung erfasst. Ziel war es festzustellen, ob anhand der drei genannten Parameter eine Aussage über die Veränderung der Lungemorphologie der verschiedenen experimentellen Gruppen charakterisierbar war.

Der erste Schritt war die visuelle Auswertung der gewonnenen Bilder hinsichtlich ihrer Unterschiede. Dazu wurden die Bilder aller Gruppen an einer Workstation miteinander verglichen. Der Leitgedanke für die Softwareentwicklung war, dass Software nur dann Unterschiede finden kann, wenn diese auch visuell in den Bildern zu erkennen waren. Anschließend wurden die statistische Auswertung der Parameter Volumen, Masse und Dichte vorgenommen. Das Ergebnis der statistischen Untersuchung zeigte, dass anhand des Parameters Volumen nur vier der insgesamt sechs Vergleichsgruppen mittels des p-Werts voneinander unterschieden werden konnten. Die Kombination aus Kontrollgruppe vor Methacholin vs. Asthma-Gruppe vor Methacholin und Kontrollgruppe nach Methacholin vs. Asthma-Gruppe nach Methacholin konnten anhand der p-Werte nicht voneinander abgegrenzt werden. Dieser Umstand ist damit zu erklären, dass das Volumen bei jedem Phänotyp ein individueller Wert ist und somit bei jeder Maus unterschiedlich ausfällt. Zur Differenzierung der verschiedenen Gruppen anhand des Parameters Masse konnten gar keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden. Dieser Parameter ist ebenfalls abhängig vom Phänotyp der einzelnen Maus und somit individuell zu unterschiedlich, so dass er keinen nützlichen Messwert zur Beurteilung darstellte. Durch Definition des dritten Parameters, der Dichte, wurden diese individuellen Unterschiede normiert und es konnten fünf der sechs Gruppenpaare mittels des p-Werts voneinander unterschieden werden. Lediglich das Paar Kontrollgruppe nach Methacholin

vs. Asthmagruppe nach Methacholin war nicht unterscheidbar. Dies lag an der Wirkung des Methacholins, welches nach Applikation die Bilder optisch gleich erschienen ließ und diese somit nicht voneinander zu unterscheiden waren. Die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden 2012 durchgeführt und zeitlich vor dem Erscheinen der Publikation von Changani et al. (2013) abgeschlossen. Sie wurden völlig unabhängig von den Arbeiten in der Literatur durchgeführt.

Fazit: eine Klassifizierung kann erfolgreich mit dem Parameter Dichte durchgeführt werden. Damit ist eine automatische, numerisch basierte Datenanalyse ohne subjektive Einflüsse möglich. Die Ergebnisse hinsichtlich der hier angestellten Klassifizierung sind identisch mit der der fraktalen Dimensionsklassifizierung von Obert und Mitautoren (Obert 2015). Die Klassifizierung kann durch die Bestimmung der Dichte rechnerisch einfacher vorgenommen werden und ist deshalb einer Klassifizierung nach der fraktalen Dimension zu bevorzugen.

Ausblick: eine Anwendung und Evaluierung der Software an Humandaten wäre der nächste interessante Schritt, um den Radiologen bei der Arbeit zu unterstützen.

## 6. Summary

This thesis was an attempt to differentiate lung morphology in an asthma mouse model using automatic image-analysis software. The parameters to be examined were volume, mass and the density of the lung. These parameters were evaluated from data, obtained in a previously performed study of an animal experiment. In that study, twelve mice were divided equally into two groups. The first group consisted of mice in the control group that received only a sham treatment. The second group was the asthma group, in which asthma was induced using a well-established acute mouse model. After an initial imaging of both groups, in all mice an artificial asthma attack was induced, which was triggered by methacholine and captured by imaging. The aim was to determine if it is possible to characterize, on the basis of the mentioned three parameters, a change in the lung morphology of the different experimental groups.

The first step was the visual evaluation of the obtained images in terms of their visual differences. Therefore, the images of all groups were compared on a workstation with each other. The main idea behind the software development was that the software can only find differences, if differences are detectable in the images. Afterwards, the statistical analysis of the parameters volume, mass, and density were evaluated. The result of statistical analysis showed, that, based on the parameter volume, only four of the six comparison groups could be distinguished from each other by means of sufficiently small p-values. The combination of control group before methacholine treatment vs. asthma group before methacholine treatment and control group after methacholine treatment vs. asthma group after methacholine treatment could not be discriminated from each other based on the p-values. This circumstance can be explained by the fact that the volume of each phenotype is an individual value, which may be very different for each mouse. For the differentiation of the various groups on the basis of the parameter “mass”, no statistically significant differences could be found. This parameter also depends strongly on the phenotype of each mouse, and may highly vary individually, so that it was not possible to define a reasonable parameter based on the “mass”. By the definition of the third parameter, the density, individual differences were normalized. Hence, five of the six pairs could be distinguished from each other by the means of p-value. Only the pair of control group after methacholine treatment vs. asthma group after methacholine treatment was not discriminable. This was due to the effect of meth-

acholine, which let the images appear visually identical after its application. The experiments of the present study were performed in 2012 and were completed before the publication of Changani et al. (2013). They were performed completely independently from the publication in the literature.

Conclusion: a classification can be successfully performed based on the density parameter. Therefore, an automatic, numerically based data-analysis is possible without subjective influences. The results in terms of classification between different experimental groups in this thesis, are identical to the classification method based of the fractal dimension analysis published by Obert and Coworkers (Obert 2015). Thus, a classification can be made computationally easier using the density evaluation and is therefore preferable.

Outlook: an application and evaluation of the software to human data would be the next interesting step, to assist the radiologist at work.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Asthma (-)	Asthmagruppe vor Metacholingabe
Astma (-)	Asthmagruppe vor Methacholingabe
Astma (+)	Asthmagruppe nach Methacholingabe
AW	Advanced Workstation
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
COPD	Chronic-Obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
FOV	Field of view
HU	Hounsfield-Unit
ip	Intraperitoneal
Kon (-)	Kontrolgruppe vor Methacholingabe
Kon (+)	Kontrolgruppe nach Methacholingabe
OVA	Ovalbumin
PBS	Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung



## 8. Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Therapieoption Asthma Bronchiale. _____	4
<b>Abbildung 2</b> Hounsfieldskala im Überblick. _____	7
<b>Abbildung 3</b> zeigt ein 128-Zeiler CT von Siemens. _____	8
<b>Abbildung 4</b> zeigt den spiralförmigen Gesamtverlauf der Gantry. _____	9
<b>Abbildung 5</b> Volumen Computertomographen eXplore Locus Ultra. _____	10
<b>Abbildung 6</b> Vergleichsoperationen mit der nach dem Schwellwert-Verfahren. ____	12
<b>Abbildung 7</b> zeigt einen schematischen kantenbasierten Segmentierungsvorgang. __	13
<b>Abbildung 8</b> Wasserscheiden-Transformation. _____	16
<b>Abbildung 9</b> Energiefunktion nach der die innere und äußere Energien. _____	17
<b>Abbildung 10</b> Beispiel einer Segmentierung mittels Snake Algorithmus. _____	17
<b>Abbildung 11</b> Schematische Darstellung der Nächsten-Nachbarn-Klassifizierung. __	21
<b>Abbildung 12</b> Darstellung der SVM-Methode. _____	24
<b>Abbildung 13</b> Zeitplan der Versuchsdurchführung. _____	28
<b>Abbildung 14</b> Darstellung des Saatkorn-Algorithmus. _____	32
<b>Abbildung 15</b> Definition der Volumenfunktion. _____	32
<b>Abbildung 16</b> Darstellung eines isotropen Voxels. _____	33
<b>Abbildung 17</b> Definition der Massenfunktion. _____	33
<b>Abbildung 18</b> Standard Hounsfield-Skala. _____	34
<b>Abbildung 19</b> Transformierte Hounsfield-Skala. _____	34
<b>Abbildung 20.1</b> Exemplarische Darstellung einer Lungensegmentierung ____	34
<b>Abbildung 20.2</b> Beispiel des binarisierten Schnittbildes _____	35
<b>Abbildung 21</b> Definition der Dichtefunktion. _____	35
<b>Abbildung 22</b> beschreibt das Kriterium für die Auswahl des jeweiligen t-Tests. ____	36
<b>Abbildung 23</b> Definition des arithmetischen Mittels. _____	37
<b>Abbildung 24</b> Definition der Varianz s. _____	38

<b>Abbildung 25</b> Definition der Standardabweichung $\sigma$ .	38
<b>Abbildung 26</b> stellt schematisch die Spannweite dar.	39
<b>Abbildung 27</b> Teststatistik des KS-Tests.	39
<b>Abbildung 28</b> Teststatistik des Levene-Tests.	40
<b>Abbildung 29</b> t-Test für abhängige Stichproben.	40
<b>Abbildung 30</b> t-Test für unabhängige Stichproben.	41
<b>Abbildung 31</b> zeigt rekonstruierte zweidimensionale Schnittbilder des VCT.	44
<b>Tabelle 1</b> stellt alle möglichen Bildvergleiche und deren optische Beurteilung dar.	45
<b>Abbildung 32</b> Mittelwert des Volumens der einzelnen Gruppen.	46
<b>Abbildung 33</b> Mittelwerte der Massen der einzelnen Gruppen.	47
<b>Abbildung 34</b> Mittelwert der Dichte der einzelnen Gruppen.	48
<b>Tabelle 2</b> Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov Tests.	49
<b>Tabelle 3</b> Ergebnisse des Levene-Tests.	50
<b>Tabelle 4</b> Vergleichstabelle Therapiegruppen	51
<b>Tabelle 5</b> Mittelwerte in Prozent der Spannbreite ausgedrückt	52

## 9. Literaturverzeichnis

**Abe S.**, Support Vector Machines for Pattern Classification, Springer, London, 2010

**Akram UM.**, Khan SA, Automated detection of dark and bright lesions in retinal images for early detection of diabetic retinopathy, J Med Syst. 2012, 36:3151-3162

**Alkadhi H.**, Leschka S., Stolzmann P., Scheffel H., Wie funktioniert CT?, Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie, Springer, Berlin, 2011

**Armato SG.**, Sensakovic WF., Automated lung segmentation for thoracic CT: impact on computer-aided diagnosis, Acad Radiol. 2004, 11:1011-1021

**Assaf J.**, Sabo E., Eldar S., Misselevich I., Boss JH., Fractal dynamics in the differential diagnosis of thyroideal follicular neoplasms, Pathol Res Pract. 2004; 200:447-458

**Awai K.**, Murao K., Ozawa A., Komi M., Hayakawa H., Hori S., Nishimura Y., Pulmonary nodules at chest CT: Effect of computer-aided diagnosis on radiologists' detection performance, Radiology. 2004, 230: 347–352

**Bache K.**, Lichman M., UCI Machine Learning Repository Irvine, CA: University of California, School of Information and Computer Science, Eingesehen am 25.06.13, [http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Wisconsin+\(Diagnostic\)](http://archive.ics.uci.edu/ml/datasets/Breast+Cancer+Wisconsin+(Diagnostic))

**Bagci U.**, Bray M., Caban J., Yao J., Mollura DJ., Computer-assisted detection of infectious lung diseases: A review, Comput Med Imag Graph. 2012, 36:72–84

**Ballangan C.**, Wang X., Eberl S., Fulham M., Feng D., Automated lung tumor segmentation for whole body PET volume based on novel downhill region growing, SPIE Medical Imaging: Image Processing, 2010

**Behrends JC.**, Bischofberger J., Deutzmann R. et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, Stuttgart, 2012

**Birnbaum S.**, Barreiro TJ., Methacholine challenge testing: identifying its diagnostic role, testing, coding, and reimbursement, Chest. 2007, 131:1932–1935

**Boedeker KL.**, McNitt-Gray MF., Rogers SR., et al. Emphysema: effect of reconstruction algorithm on CT imaging measures, Radiol. 2004, 232:295-301

**Bortz J.**, Schuster C., Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler, Springer, Berlin, 2010

**Brüning R.**, Küttner A., Flohr T., Mehrschicht-CT: Ein Leitfaden ,Springer, Heidelberg, 2008

**Bücheler E.**, Lackner KJ., Thelen M., Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen, Thieme, Stuttgart, 2006

**Bundesamt für Strahlenschutz**, Parlamentsbericht 2010, Eingesehen am 21.05.13, <http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/document/downloadImage.do;jsessionid=C600FF4DAA02618D5895F5312D894C32?ident=22750>

**Bundesamt für Strahlenschutz**, Parlamentsbericht 2010, Eingesehen am 21.05.13, <http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/document/downloadImage.do;jsessionid=C600FF4DAA02618D5895F5312D894C32?ident=22751>

**Changani K.**, Pereira C., Young S., Shaw R., Campbell SP., Pindoria K., Jordan S., Wiley K., Bolton S., Nials T., Haase M., Pedrick M., Knowles R.; U-BIOPRED Consortium., Longitudinal characterization of a model of chronic allergic lung inflammation in mice using imaging, functional and immunological methods, Clin Sci. 2013, 125:555-564

**Come CE.**, Diaz AA., Curran-Everett D., Muralidhar N., Hersh CP., Zach JA., Schroeder J., Lynch DA., Celli B., Washko GR.; COPDGene Investigators., Characterizing functional lung heterogeneity in COPD using reference equations for CT scan-measured lobar volumes, Chest. 2013, 143:1607-1617

**de Denaro M.**, Bregant P., Dosimetric evaluation of a 320 detector row CT scanner unit, Radiol Oncol. 2011, 45:64-67

**Di Ieva A.**, Fractal analysis of microvascular networks in malignant brain tumors, Clin Neuropathol. 2012, 31:342-351

**Dietz M.**, Evaluation eines Computerprogramms zur Bestimmung unterschiedlicher Lungenparameter anhand von Volumen-Computer-Tomographischen Datensätzen aus in vivo- Mausuntersuchungen, <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/10887/>, Dissertation Universität Giessen, 2014

**Duller C.**, Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS und R: Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch, Physica Verlag, Heidelberg, 2008

**Dyrba M.**, Ewers M., Wegrzyn M., Kilimann I., Plant C., Oswald A., Meindl T., Pievani M., Bokde AL., Fellgiebel A., Filippi M., Hampel H., Klöppel S., Hauenstein K., Kirste T., Teipel SJ.; EDSO study group, Robust Automated Detection of Microstructural White Matter Degeneration in Alzheimer's Disease Using Machine Learning Classification of Multicenter DTI Data, PLoS One. 2013 ;8:e64925

**Eglen RM.**, Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function, Auton Autacoid Pharmacol. 2006, 26:219–233

**FDA**                **1998**,                Eingesehen                am                21.05.13,  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=12879>,                Imagechecker 1000 Premarket Approval

**FDA**                **2002**,                Eingesehen                am                21.05.13,  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm083873.htm>, SecondLook Approval,

**Feldkamp LA.**, Davis LC., Kress JW., Practical conebeam algorithm, J OptSocAm. 1984, 1:612–619

**Floyd CE Jr.**, Lo JY., Yun AJ., Sullivan DC., Kornguth PJ., Prediction of breast cancer malignancy using an artificial neural network, Cancer. 1994, 74:2944-2948

**Fraunhofer**                **MEVIS**,                2013,                Eingesehen                am                24.05.13,  
<http://www.mevis.fraunhofer.de/loesungen/mri-based-analysis-of-lung-diseases.html>

**Freer TW.**, Ulissey MJ., Screening mammography with computer-aided detection: Prospective study of 12,860 patients in a community breast center, Radiology. 2001, 220:781–786

**Goris ML.**, Zhu HJ., Blankenberg F., et al., An automated approach to quantitative air trapping measurements in mild cystic fibrosis, *Chest*. 2003, 123:1655–1663

**Grainge CL.**, Lau LC., Ward JA., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies DE., Howarth PH., Effect of Bronchoconstriction on Airway Remodeling in Asthma, *N Engl J Med*. 2011, 364:2006-2015

**Gu Y.**, Kumar V., Hall LO., Goldgof DB., Li CY., Korn R., Bendtsen C., Velazquez ER., Dekker A., Aerts H., Lambin P., Li X., Tian J., Gatenby RA., Gillies RJ., Automated Delineation of Lung Tumors from CT Images Using a Single Click Ensemble Segmentation Approach, *Pattern Recognit*. 2013, 46:692-702

**Guererro T.**, Castillo R., Sanders K., et al., Novel method to calculate pulmonary compliance images in rodents from computed tomography acquired at constant pressures, *Phys. Med. Biol*. 2006, 51:1101-1112

**Hahn HK.**, Peitgen HO., IWT – Interactive Watershed Transform: A hierarchical method for efficient interactive and automated segmentation of multidimensional gray-scale images, *Proc. Medical Imaging, SPIE 5032*, 2003, San Diego

**Handels H.**, Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, 2009

**Harth S.**, Obert M., Ramsthaler F., Reuß C., Traupe H., Verhoff MA., Dokumentation der Schädelnahtossifikation Rechtsmedizin, 2009, 19:171-174

**Hermes T.**, Digitale Bildverarbeitung: Eine praktische Einführung, Carl Hanser Verlag, München Wien, 2005

**Herold G.**, Innere Medizin, 2013

**Hinton G.**, Sejnowski TJ., Unsupervised Learning: Foundations of Neural Computation (Computational Neuroscience), Massachusetts Institute of Technology, 1999

**Horsch K.**, Giger ML., Vyborny CJ., Lan L., Mendelson EB., Hendrick RE., Classification of breast lesions with multimodality computer-aided diagnosis: observer study results on an independent clinical data set, *Radiol*. 2006, 240:357-368

**Hounsfield GN.**, Computerized transverse axial scanning (tomography). Part I. Description of system, Br. J. Radiol., 1995, 68:166-172

**Huo Z.**, Giger ML., Vyborny CJ., Wolverton DE., Schmidt RA., Doi K., Automated computerized classification of malignant and benign mass lesions on digitized mammograms, Acad Radiol 1998, 15: 155-168

**IDL®**, Version 8.1.0, Execlis Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA, 2012

**Jähne B.**, Digitale Bildverarbeitung: und Bildgewinnung, Springer, Berlin Heidelberg, 2012

**Jobse BN.**, Johnson JR., Farncombe TH., Labiris R., Walker TD., Goncharova S., Jordana M., Evaluation of allergic lung inflammation by computed tomography in a rat model in vivo, Eur Respir J. 2009, 33:1437-1447

**Jones RL.**, Nzekwu MM., The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006, 130:827-833

**Kalender A.W.**, Computertomographie, Publicis MCD Verlag, München, 2000

**Kass M.**, Witkin A., Terzopoulos D., Snakes: Active Contour Models, Int J Comput Vision, 1988, 321-331

**Keshani M.**, Azimifar Z., Tajeripour F., Boostani R., Lung nodule segmentation and recognition using SVM classifier and active contour modeling: a complete intelligent system, Comput Biol Med. 2013, 43:287-300

**Kramme R.**, Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung, Springer, Berlin Heidelberg, 2011

**Kuhnigk JM.**, Dicken V., Zidowitz S., Bornemann L., Kuemmerlen B., Krass S., Peitgen HO., Yuval S., Jend HH., Rau WS., Achenbach T., Informatics in radiology new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments, Radiographics. 2005, 25:525-36

**Lassen B.**, van Rikxoort EM., Schmidt M., Kerkstra S., van Ginneken B., Kuhnigk JM., Automatic segmentation of the pulmonary lobes from chest CT scans based on fissures, vessels, and bronchi, *IEEE Trans Med Imaging*. 2013, 32:210-22

**Leader JK.**, Zheng B., Rogers RM., Sciurba FC., Perez A., Chapman BE., Patel S., Fuhrman CR., Gur D., Automated lung segmentation in X-ray computed tomography: development and evaluation of a heuristic threshold-based scheme, *Acad Radiol*. 2003 10:1224-36

**Lee KH.**, Goo JM., Park CM., Lee HJ., Jin KN., Computer-aided detection of malignant lung nodules on chest radiographs: effect on observers' performance, *Korean J Radiol*. 2012, 13:564-71

**Lehmann T.**, Handbuch der medizinischen Informatik, Carl Hanser Verlag GmbH & CO. KG, München Wien, 2005

**Lippe WM.**, Soft-Computing mit Neuronalen Netzen, Fuzzy-Logic und Evolutionären Algorithmen, Springer, Berlin Heidelberg, 2006

**Mandelbrot BB.**, The fractal geometry of nature, Freeman, San Francisco, USA, 1982

**Marten K.**, Dicken V., Kneitz C., Hoehmann M., Kenn W., Hahn D., Engelke C., Computer-assisted quantification of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: preliminary technical validation, *Eur J Radiol.*, 2009, 72:278-283

**Mazzone PJ.**, Obuchowski N., Phillips M., Risius B., Bazerbashi B., Mezziane M., Lung cancer screening with computer aided detection chest radiography: design and results of a randomized, controlled trial, *PLoS One*. 2013, 8:e59650

**Messay T.**, Hardie RC., Rogers SK., A new computationally efficient CAD system for pulmonary nodule detection in CT imagery, *Med Image Anal.*, 2010, 14:390-406

**Mezziane M.**, Mazzone P., Novak E., et al., A comparison of four versions of a computer-aided detection system for pulmonary nodules on chest radiographs, *J Thorac Imaging*. 2012, 27:58-64

**Miyake M.**, Iinuma G., Taylor SA., Halligan S., Morimoto T., Ichikawa T., Tomimatsu H., Beddoe G., Sugimura K., Arai Y., Comparative performance of a primary-reader



and second-reader paradigm of computer-aided detection for CT colonography in a low-prevalence screening population, *Jpn J Radiol.* 2013, 31:310-319

**MM Stat**, [http://mars.wiwi.hu-berlin.de/mediawiki/mmstat\\_de/index.php/Tests\\_-\\_AQM-Levene-Test](http://mars.wiwi.hu-berlin.de/mediawiki/mmstat_de/index.php/Tests_-_AQM-Levene-Test), Eingesehen am 13.06.2013

**Mookiah MR.**, Acharya UR., Chua CK., Min LC., Ng EY., Mushrif MM., Laude A., Automated detection of optic disk in retinal fundus images using intuitionistic fuzzy histon segmentation, *Proc Inst Mech Eng H.* 2013, 227:37-49

**Moura CD.**, Lopez MA., An evaluation of image descriptors combined with clinical data for breast cancer diagnosis, *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2013

**Neuhaus-Steinmetz U.**, Glaab T., Daser A., et al., Sequential development of airway hyperresponsiveness and acute airway obstruction in a mouse model of allergic inflammation, *Int Arch Allergy Immunol.* 2000, 121:57-67

**Novak RD.**, Novak NJ., Gilkeson R., Mansoori B., Andal GE., A Comparison of Computer-Aided Detection (CAD) Effectiveness in Pulmonary Nodule Identification Using Different Methods of Bone Suppression in Chest Radiographs, *J Digit Imaging.* 2013

**Obert M.**, Ahlemeyer B., Baumgart-Vogt E., et al., Flat-panel Volumetric Computed Tomography a new method for visualizing fine bone detail in living mice, *J Comput Assist Tomogr.* 2005, 29:560-565

**Obert M.**, Hagner-Benes S., Holl S., et al., Morphological lung differences in an asthma mice model can be entangled applying the concept of fractal geometry to high-resolution flat-panel Computed Tomography images – a preliminary study, *Pneumonologie.* 2012, 66:367

**Obert M.**, Schulte-Geers C., Schilling RL., et al., High-resolution flat-panel volumetric CT images show no correlation between human age and sagittal suture obliteration - independent of sex, *Forensic Sci Int.* 2010, 200:180 e1-12

**Obert M.**, Hagner-Benes S., Krombach G. A., Inan S., Renz H., Fractal geometry enables classification of different lung morphologies in a model of experimental asthma. *Fractals* 2015, 23: 1550024

**Oloumi F.**, Rangayyan RM., Ells AL., Computer-aided Diagnosis of Proliferative Diabetic Retinopathy via Modeling of the Major Temporal Arcade in Retinal Fundus Images, J Digit Imaging. 2013

**Owringi AM.**, Etemad-Rezai R., McCormack DG., Cunningham IA., Parraga G., Computed tomography density histogram analysis to evaluate pulmonary emphysema in ex-smokers, Acad Radiol. 2013, 20:537-545

**Parmeggiani D.**, Avenia N., Sanguinetti A., Ruggiero R., Docimo G., Siciliano M., Ambrosino P., Madonna I., Peltrini R., Parmeggiani U., Artificial intelligence against breast cancer (A.N.N.E.S-B.C.-Project), Ann Ital Chir. 2012, 83:1-5

**Pfeifer P.**, Obert M., Fractals: Basic concepts and terminology. In: The fractal approach to heterogeneous chemistry. Edited by Avnir D., John Wiley & Sons, Chichester, 1989

**Pilch M.**, Stieger K., Wenner Y., Preising MN., Friedburg C., Meyer Zu Bexten E., Lorenz B., Automated segmentation of pathological cavities in optical coherence tomography scans, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013

**Puente León F.**, Heizmann M., Forum Bildverarbeitung, KIT Scientific Publishing, Karlsruhe, 2010

**Raju TN.**, The Nobel chronicles: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919). Lancet 1999, 354:1653

**Renz-Polster H.**, Krautzig S., Basislehrbuch Innere Medizin, Elsevier, München, 2008

**Rudolf M.**, Kuhlisch W., Biostatistik: Eine Einführung für Biowissenschaftler, Pearson Studium, München, 2008

**Sachdeva J.**, Kumar V., Gupta I., Khandelwal N., Ahuja CK., Segmentation, Feature Extraction, and Multiclass Brain Tumor Classification, J Digit Imaging. 2013

**Schölkopf B.**, Smola AJ., Learning with Kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond, The MIT Press, Cambridge, London, 2002

**Schulte-Geers C.**, Obert M., Schilling RL., et al., Age and gender dependent bone density changes of the human skull disclosed by high-resolution flat-panel Computed Tomography, Int J Legal Med. 2011, 125:417-425

**Shiraishi J.**, Li Q., Appelbaum D., Doi K., Computer-aided diagnosis and artificial intelligence in clinical imaging, *Semin Nucl Med.* 2011, 41:449-62

**Siegenthaler W.**, Blum HE., *Klinische Pathophysiologie*, Thieme, Stuttgart, 2006

**Soille P.**, *Morphologische Bildverarbeitung: Grundlagen Methoden Anwendung*, Springer, Berlin Heidelberg, 1998

**Sonka M.**, Hlavac V., Boyle R., *Image Processing, Analysis and Machine Vision*, Thomson Learning, Toronto, Ontario, 2008

**Stocks J.**, Quanjer PH., Official Statement of The European Respiratory Society. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements, *Eur Respir J.* 1995, 8:492-506

**Sun T.**, Wang J., Li X., Lv P., Liu F., Luo Y., Gao Q., Zhu H., Guo X., Comparative evaluation of support vector machines for computer aided diagnosis of lung cancer in CT based on a multi-dimensional data set, *Comput Methods Programs Biomed.* 2013, S0169-2607(13)00138-7

**Suzuki K.**, Shiraishi J., Abe H., MacMahon H., Doi K., False-positive reduction in computer-aided diagnostic scheme for detecting nodules in chest radiographs by means of massive training artificial neural network, *Acad. Radiol.* 2005, 12:191–201

**Tan Y.**, Schwartz LH., Zhao B., Segmentation of lung lesions on CT scans using watershed, active contours, and Markov random field, *Med Phys.* 2013, 40: 043502

**Tavares RS.**, Chirinos JM., Abe LI., Gotoh T., Kagei S., Iwasawa T., de Sales Guerra Tsuzuki M., Temporal segmentation of lung region from MRI sequences using multiple active contours, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011, 7985-7988

**Taylor P.**, Champness J., Given-Wilson R., Johnston K., Potts H., Impact of computer-aided detection prompts on the sensitivity and specificity of screening mammography, *Health Technol Assess.* 2005, 9:1–58

**Taylor SA.**, Halligan S., Burling D., Roddie ME., Honeyfield L., McQuillan J., Amin H., Dehmeshki J., Computer-assisted reader software versus expert reviewers for polyp detection on CT colonography, *AJR, Am. J. Roentgenol.* 2006, 186:696–702

**Toutenbourg H.**, Induktive Statistik : Eine Einführung mit R und SPSS, Springer, Berlin Heidelberg, 2008

**Ukil S.**, Reinhardt JM., Anatomy-guided lung lobe segmentation in X-ray CT images, IEEE Trans Med Imaging. 2009, 28:202-14

**Ukil S.**, Reinhardt JM., Smoothing lung segmentation surfaces in three-dimensional x-ray CT images using anatomic guidance, Acad Radiol. 2005, 12:1502–1511

**Vapnik VN.**, Statistical Learning Theory, Wiley, New York, 1998

**Verhoff M.A.**, Obert M., Harth S., Reuß C., Karger B., Lazarova B., Krähahn J., Ramsthaler F., Traupe H., Flat-Panel Computertomographie in der Rechtsmedizin, Rechtsmedizin 2008, 4:242-246

**Virchow J. C.**, Lange B., Bachert C., Asthma und allergische Rhinitis: Eine Erkrankung mit zwei Gesichtern, Thieme, Stuttgart, 2005

**Virmani J.**, Kumar V., Kalra N., Khandelwal N., A comparative study of computer-aided classification systems for focal hepatic lesions from B-mode ultrasound, J Med Eng Technol. 2013, 37:292-306

**Vlachokosta AA.**, Asvestas PA., Matsopoulos GK., Kondi-Pafiti A., Vlachos N., Classification of histological images of the endometrium using texture features, Anal Quant Cytol Histol. 2013, 35:105-113

**Wang H.**, Li JB., Wu L., Gao H., Mammography visual enhancement in CAD-based breast cancer diagnosis, Clin Imaging. 2013, 37:273-282

**Wei Q.**, Hu Y., MacGregor JH., Gelfand G., Segmentation of lung lobes in volumetric CT images for surgical planning of treating lung cancer, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006, 1:4869-4872

**Wei Y.**, Shen G., Li JJ., A Fully Automatic Method for Lung Parenchyma Segmentation and Repairing, J Digit Imaging. 2013, 26:483-495

**Weiß C.**, Basiswissen Medizinische Statistik, Springer, Heidelberg, 2010

**WHO**, Action plan of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases, 2008-2013, Eingesehen am 21.05.13, [http://www.who.int/gard/publications/GARD\\_actionplan\\_FINAL.pdf](http://www.who.int/gard/publications/GARD_actionplan_FINAL.pdf)

**Wollenweber T.**, Janke B., Teichmann A., Freund M., Korrelation zwischen histologischem Befund und einem Computer-assistierten Detektionssystem (CAD) für die Mammografie, Geburtsh Frauenheilk. 2007, 67:135–141

**Wu Y.**, Giger ML., Doi K, Vyborny CJ., Schmidt RA., Metz CE., Artificial neural networks in mammography: application to decision making in the diagnosis of breast cancer, Radiol. 1993, 187:81-87

**Yang MC.**, Huang CS., Chen JH., Chang RF., Whole breast lesion detection using naive bayes classifier for portable ultrasound, Ultrasound Med Biol. 2012, 38:1870-80

**Zöller-Greer P.**, Künstliche Intelligenz: Grundlagen und Anwendungen, Composita Verlag, Wächtersbach, 2007

## 10. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in Gießen:

Abdallah	Ahe
Baumgart-Vogt	Bödeker
Deinzer	Dettmeyer
Diemer	Domann
Eikmann	Füssle
Gallhofer	Ganß
Gattenlöhner	Göttlich
Hörbelt	Jung
Jurkat	Kaps
Karg	Kemkes-Matthes
Klußmann	Köhler
Kracht	Kreuder
Krombach	Kruse
Kummer	Lange
Lorenz	Mayer
Novotny	Renz
Repp	Reuter
Rickert	Roelcke
Schäffer	Schindler
Schlüter	Schmitz
Schneider	Sibelius
Szalay	Tinneberg
Weigand	Wimmer

## 11. Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Harald Renz für die Betreuung und die Vertretung dieser Arbeit gegenüber dem Fachbereich Medizin der Philipps Universität Marburg.

Ebenso herzlich danke ich Frau Dr. Stefanie Hagner-Benes dafür, dass ich ihre zugrundeliegenden Daten im Rahmen meiner Promotion auswerten durfte.

Herrn Dr. Martin Obert gilt ein ganz besonderer Dank für sein unermüdliches Interesse und seine hilfreiche und persönliche Betreuung und Beratung. Er stand stets auch in ausweglos scheinenden Situationen mit Rat und Tat zur Seite und trug deshalb zum Gelingen dieser Arbeit bei. Für dieses großartige Engagement möchte ich mich bedanken.

Ich danke von ganzen Herzen meinen Eltern und meinen Geschwistern für Ihre bedingungslose Wegbegleitung in den etlichen gemeinsam gemeisterten Lebenslagen. Mit eurer Hilfe hatte ich stets das Ziel vor Augen und habe auch in schwierigen Zeiten die Motivation nicht verloren.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden für ihr stets großes Interesse und die damit einhergehenden netten Diskussionen bedanken.